

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. F. Holle

ÜBER DAS VERHALTEN DER UNVERESTERTEN FETT-
SÄUREN IM MENSCHLICHEN BLUTSERUM NACH
FETTBELASTUNG SOWIE GLEICHZEITIGER PERORALER
UND INTRAVENÖSER GLUKOSEGABE.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfasst und

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

DIETER SCHNELL

aus Ruppichteroth

M ü n c h e n 1 9 6 5



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. F. Holle

ÜBER DAS VERHALTEN DER UNVERESTERTEN FETT-
SÄUREN IM MENSCHLICHEN BLUTSERUM NACH
FETTBELASTUNG SOWIE GLEICHZEITIGER PERORALER
UND INTRAVENÖSER GLUKOSEGABE.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfasst und

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

DIETER SCHNELL

aus Ruppichteroth

München 1965

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. W. Hart

Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. Holle

Dekan: Prof. Dr. R. Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 11. 1965



MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Inhalt

I.	Einleitung	7
II.	Material und Methode	16
III.	Ergebnisse	18
IV.	Besprechung der Ergebnisse	24
V.	Zusammenfassung	39
VI.	Literaturverzeichnis	40
VII.	Kurven	56
VIII.	Lebenslauf	75

In den Jahrzehnten nach den ersten erfolgreichen Magenresektionen durch B I L L R O T H und seine Mitarbeiter bemühte sich die Chirurgie um die Verbesserung und Verfeinerung der Operationstechnik mit dem Ziel, eine einfache, vor allem aber sichere Anastomosierung zwischen Magenstrumpf und abführendem Dünndarm zu erreichen, ohne besondere Rücksichtnahme auf die Physiologie der Verdauung.

Im Schrifttum der letzten Jahre findet man nun immer häufiger Hinweise auf die Tatsache, daß Operationen am Magen-Darm-Trakt die Resorption und Verwertung der Nahrungsstoffe beeinträchtigen (4, 53). So ist bekannt, daß das nach Magenresektionen auftretende Dumping-Syndrom mit der Zuckerresorption in Zusammenhang steht (49). Der Umstand, daß Magenresezierte Kohlenhydratzufuhr vermeiden, ließ, unter Berücksichtigung der engen Verknüpfung von Zucker- und Fettstoffwechsel (18, 25, 29, 45, 48, 60, 61, 75, 79, 83, 96), auch Störung der intermediären Fettverwertung nach Magenresektionen vermuten. Dieses wurde von einigen Autoren bestätigt (50, 73, 74).

Zu der an der Klinik durchgeführten Forschungsarbeit über die Pathophysiologie des operierten Magens gehört das Bemühen, Untersuchungsmethoden zu finden, welche eine Objektivierung von Störungen der Nahrungsverwertung nach Magenresektionen gestatten.

Im Zusammenhang mit früheren Untersuchungen (H A R T u. L I C K) erhob sich die Frage nach dem Verhalten der unveresterten Fettsäuren im Serum bei Veränderung des Blutzuckerspiegels durch perorale und intravenöse Glukose- und Fettbelastung, eine Frage, welche im Hinblick auf die Vermeidung von Kohlehydraten durch magenoperierte Patienten von Interesse sein muß.

Während wir über das Verhalten der Fettsäuren im Darmkanal vor der Resorption und über die Verwertung nach der Resorption durch Lymphe und Blut heute recht gut Bescheid wissen, sind die Vorgänge in der Darmwand noch weniger erforscht (R E I C H L (76)). Der lange Streit zwischen den Auffassungen von H O P P E - S E Y L E R S und P F L U G E R (R E I C H L (76)), ob die Fette ungespalten oder völlig hydrolysiert die Darmwand passieren, beendete F R A Z E R in den Jahren 1943 - 1946 (33, 34, 35), indem er nachwies, daß fein emulgiertes, indifferentes Paraffinöl resorbiert wird. Er stellte aber gleichzeitig fest, daß bei der Fettverdauung auch bis zu einem gewissen Grade eine Hydrolyse stattfindet. Obwohl die Angaben über die Menge der im Darmlumen teilweise oder ganz hydrolysierten Fette in weiten Bereichen schwanken (B E R G S T R Ö M et al. (6), F A W A R G E R et al. (30,31), R E I S E R (77)), steht doch fest, daß ein gewisser Prozentsatz der Fette in Di -, Monoglyceride und unveresterte Fettsäuren gespalten wird. B O R G S T R Ö M und Mitarbeiter (10) geben an, daß beim Menschen etwa 35% der Nahrungstriglyceride im Darmlumen vollständig hydrolysiert werden, daneben sollen etwa 30 % Di - und 22 % Monoglyceride gebildet werden und ungefähr 13 % ungespalten bleiben. Während die bei schwach sauerem pH reagierende Magenlipase (B E R G S T R Ö M et al. (6), L E U T H A R D T (67)) lediglich auf feinverteilttes Fett einwirkt und dabei nur wenig Fettsäuremoleküle spaltet, ist die Pankreaslipase in leicht alkalischem Milieu stark wirksam, wenn sie von den Gallensäuren aktiviert und durch Emulgieren der Fette unterstützt wird. Die gallensauren Salze, die Seifen und hydrolytisch entstandenen Monoglyceride bilden ein System, welches das Nahrungsfett in eine äußerst feine und sehr stabile Emulsion überführt (67).

Die einzelnen Teilchen sind kleiner als $0,5 \mu$ und können so nach F R A Z E R (34) und F A V A R G E R (30, 31) die Darmwand passieren. T I D W E L L und Mitarbeiter (92) stellten fest, daß eine Zugabe von emulgierenden Stoffen zu Nahrungsfetten ins Darmlumen keine resorptionsfördernde Wirkung hat, so daß man annehmen kann, daß die feinste und optimale Verteilung schon unter physiologischen Bedingungen erreicht wird.

Auf die Reaktionen in der Darmwand, deren anatomisch-histologischen Bau B A K E R (2) genau untersuchte, kann man nur Rückschlüsse ziehen. R E I S E R und B R Y S C H (78) fanden im Chylus stets Triglyceride wieder, gleichgültig, ob sie unveresterte Fettsäuren oder Triglyceride verabreicht hätten. B E R G S T R Ü M und B C R G S T R Ü M (5) bestätigen diese Ergebnisse, indem sie gleichfalls nur Triglyceride in der Lymphe fanden, unabhängig davon, ob sie in der Darmwand als unveresterte Fettsäure, Mono-, Di- oder Triglyceride vorlagen. Somit steht fest, daß in der Darmwand eine Veresterung der unveresterten Fettsäuren mit Glycerin, oder einer Vorstufe, zu Triglyceriden stattfindet (67,77). D A W S O N und I S S E L S B A C H E R (23) fanden, daß das veresternde Enzym nur in Anwesenheit von ATP und Coenzym A wirksam ist. Seine Wirkung scheint von der Kettenlänge der Fettsäuren abhängig zu sein, denn nur langkettige Fettsäuren werden verestert. S E L I C H und Mitarbeiter (86) entdeckten in der Darmwand eine Monoglycerid-Lipase und schlossen daraus, daß die Hydrolyse, die im Darmlumen stattfindet, in der Mukosa mit Hilfe dieses Enzyms vervollständigt wird. K E I S E R (77) nimmt an, daß der Wiederaufbau der Triglyceride vom Monoglycerid beginnt.

Nach K E I S E R (77) und R A N D L E (75) wird von Fettsäuren befreites Glycerin zur Resynthese nicht wieder verwendet, sondern ein Glycerin-Prokursor, das Glycero-phosphat, das aus Glukose

entsteht, wird zur Veresterung herangezogen. Nicht nur resorbierte Fettsäuren werden in der Darmwand verestert, sondern auch körpereigene. Nach J O C H I M S (57) und D C L E (26) haben die Chylusfette ein anderes Fettsäuremuster als die Gefütterten. Nach den Berechnungen von D A N I E L L I und Mitarbeitern (22) benötigt der Körper für den Austritt von Triglyceriden aus der Darmzelle etwa dreimal soviel Energie als zum gleichen Vorgang bezüglich der unveresterten Fettsäuren. Die Tatsache, daß dennoch hauptsächlich Triglyceride aus der Darmwand in die Lymphe gelangen, wertet R E I C H L (76) als Schutz des Organismus vor Schädigungen, die bei der Fettresorption durch größere Mengen freier höherer Fettsäuren im Blut in Form von Hämolyse und zytotoxischer Wirkung auftreten würden.

Der größte Teil der resorbierten Neutralfette und Fettsäuren tritt somit als Triglyceride in Form der Chylomikronen in die Lymphe ein, um später durch die Brustlymphgänge in den Blutkreislauf einzumünden. Ein kleiner Teil gelangt, wie später noch ausgeführt wird, als unveresterte Fettsäuren in Blut und Lymphe. Der Name Chylomikronen für die nach der Resorption in Lymphe und Blut auftretenden winzigen Fetttröpfchen wurde von G A G E und F I S H (41) wegen ihrer Größe, die bis zu einem Mikron betragen kann, geprägt. Die Chylomikronen bestehen als Lipoproteine aus einem Lipid- und einem Proteinanteil. Nach J A C O B S O N und S C H E T T L E R (56), die die Chylomikronen bei Fettbelastung mit 0,5 g Butter pro kg Körpergewicht untersuchten, besteht deren Lipidanteil zu 86 % aus Triglyceriden, 7,7 % freiem und verestertem Cholesterin und 5,8 % Phosphatiden. Diese

Angaben stimmen mit den Ergebnissen von L A U R E L L (63) bei Ratten und D O L E (26) beim Menschen überein. Der Proteingehalt der Chylomikronen schwankt zwischen 2 und 3 % (14, 37, 63). Der Eiweißanteil soll die Chylomikronen stabilisieren und während der Fettresorptionsphase in den unter solchen Umständen vergrößerten Chylomikronen relativ verringert sein. Während D O L E (26) und J O C H I M S (57) auf Grund gaschromatografischer Untersuchungen und Jodzählbestimmungen zu der Erkenntnis kamen, daß die Chylusfette nicht mit dem Nahrungsfettsäuremuster übereinstimmen (s.o.), erhielten zur gleichen Zeit B R A G D O N und K A R M E N (15) bei ihren gaschromatografischen Versuchen ein gegenteiliges Ergebnis. Es kommt hierbei wohl auf die Art der verfütterten Fettsäuren an.

Die durch Chylomikronen verursachte Trübung des Serums während der resorptiven Lipämie klärt sich nach einigen Stunden von selbst oder nach einigen Minuten bei i.v. Injektion von Heparin (76). Die Klärungsreaktion wird von einem Klärfaktor, der von B R O W N, B O Y L E und A N F I N S E N (16) als eine Lipoproteinase identifiziert wurde, hervorgerufen. Ob die Aktivierung der Lipoproteinase durch Heparin unter physiologischen Bedingungen eine Rolle spielt, ist noch unklar (B E R G S T R Ö M (6), E Y M E R (29), R E I C H L (76)). Dieses Enzym spaltet die Triglyceride in unveresterte Fettsäuren und Glycerin. Die Tatsache, daß die Klärungsreaktion nicht alleine in einer intravasalen Hydrolyse besteht, haben besonders D O L E und Mitarbeiter (26), sowie J O C H I M S (57) und R E I C H L (76) betont. M O R R I S und F R E N C H (70) bestätigten sogar frühere Befunde, nach denen (39) die Lipolyse zur Klärung unnötig ist. R O D B E L L (89) konnte zeigen, daß intakte Chylomikronen in das Fettgewebe ohne lipolytische

Vorgänge eindringen. Andere Autoren (1) bewiesen dasselbe elektronenmikroskopisch für das Lebergewebe. Eine gewisse Rolle spielt auch sicherlich die Lipolyse, die in der Gefäßwand stattfindet, vor allem in Arterien und Arteriolen (68). Z E M P L E N Y I und Mitarbeiter (97) fanden eine erhöhte lipolytische Aktivität bei experimenteller Ratten- und Kaninchenatheromatose, die eventuell auch bei menschlicher Atherosklerose die erhöhte und verlängerte Nahrungshyperglyceridämie (3) mit verursachen könnte. Obwohl also die veresterten Fettsäuren in der Lage sind, Zellmembranen in beiden Richtungen zu passieren, spielt dies sicher nur eine untergeordnete Rolle. R E I C H L (76) ist der Meinung, daß eine an der Zelloberfläche stattfindende Lipolyse der Glyceride, die sich nach dem Ernährungszustand des Individuums richtet (20), die Geschwindigkeit des Eindringens in die Zelle und damit auch den Blutausstrom reguliert. Neben der sofortigen Oxydation eines Großteils der den Chylomikronen entstammenden Triglyceride (75), spielen sehr wahrscheinlich noch weitere Reaktionen bei der Klärung des Plasmas eine Rolle (26, 57).

Das reticuloendotheliale System nimmt nach heutiger Auffassung nur die Chylomikronen künstlicher Fett-emulsionen, die intravenös appliziert werden, auf (71, 39, 94).

Wo wird nun das in den Chylomikronen enthaltene Nahrungsfett abgelagert ?

N E S T E L und Mitarbeiter (72) untersuchten bei Hunden nach Chylomikroneninfusion mit radioaktiven Fettsäuren deren Verteilung im Körper und wiesen $\frac{1}{3}$ der aus dem Plasma verschwundenen Radioaktivität in der Leber, $\frac{1}{5}$ im Fettgewebe nach. Der weitaus größere Rest wird nach ihrer Meinung oxydiert und in extrahepatischen Geweben abgelagert.

B R A G D O N und G O R D O N (13) fanden 10 Minuten nach Chylomikronen-Suspensions - Verabreichung nur 15 % der an Fettsäure gebundenen Radioaktivität in der Leber, 26 - 30 % hingegen im Fettgewebe wieder. Mit diesem letztgenannten Ergebnis stimmen auch die Angaben von F R A Z E R (33) überein, der der Überzeugung ist, daß das Neutralfett vorwiegend im Fettdepot abgelagert wird und nur ein kleiner Teil in der Leber. Die nach der Resorption nicht zur Resynthese verwandten unveresterten Fettsäuren mit kurzer Kettenlänge werden direkt durch die Pfortader in die Leber transportiert, die langkettigen gehen dagegen durch die Lymphe in das Blut (33, 57, 67, 80). Sowohl diese direkt resorbierten als auch jene während der Klärung freigesetzten unveresterten Fettsäuren werden sogleich an Albumin gebunden (B E R G S T R Ö M et B O R G S T R Ö M (6), G O R D O N et al.(43)). Das Albumin schützt das Blut vor den an anderer Stelle erwähnten toxischen Wirkungen der höheren Fettsäuren (11, 76) .

Die Tatsache, daß die aus Triglyceriden freigesetzten Fettsäuren wiederum, wenn auch nur lose, an Stoffe gebunden werden, führte zu der Bezeichnung unveresterte Fettsäuren (UFS), während man früher von freien Fettsäuren sprach. Die Gesamtmenge der unveresterten Fettsäuren im Serum setzt sich aus direkt resorbierten, intravasal durch Lipolyse der Chylomikronen entstandenen und aus den Fettdepots stammenden Fettsäuren zusammen (36, 44, 76). Die unveresterten Fettsäuren verlassen nicht zusammen mit dem Albumin, an das sie gebunden sind, die Blutbahn. Dies ergaben Untersuchungen über Halbwertszeiten des zirkulierenden Albumins und der unveresterten Fettsäuren. Die

Halbwertszeit der Albuminfraktion für die Blut - Lymph - Zirkulation liegt mit 4 Stunden, die metabolische mit 11 - 17 Tagen (69) weit über der Halbwertszeit der unveresterten Fettsäuren, die nur 2 - 5 Minuten beträgt (29, 36, 38, 51, 65). Diese gegenüber den unveresterten Fettsäuren stark verlangsamte Zirkulation des Albumins ließ F R E D R I C K S O N und Mitarbeiter (38) hypothetisch annehmen, daß die unveresterten Fettsäuren von Molekülen des intravasalen Albumins durch die Gefäßwand an solche extravasalen Albumins übertragen werden. R E I C H L (76) sowie F I L L E R U P und Mitarbeiter (32) zeigten bei Inkubationsversuchen von Zellen in einem UFS - Albumin haltigen Medium, daß Fettsäuren aus dem Inkubationsmilieu verschwand, nicht aber Albumin.

Aus Versuchen, die B R A G D O N und G O R D O N (13) mit C^{14} - markierten Fettsäuren durchführten, kann man schließen, daß ein Teil der aus der Blutbahn stammenden unveresterten Fettsäuren in den Geweben oxydiert wird, ein größerer aber von den Geweben aus dem "UFS - pool" des Organismus vermischt wieder in die Blutbahn eintritt. Damit stimmen auch die Ergebnisse von F R E D R I C K S O N und Mitarbeitern (38) überein, die 10% der C^{14} - Gruppen der Palmitin - und Ölsäure 1 Stunde nach der Injektion als $C^{14} O_2$ in der Ausatemluft fanden, den größten Teil aber eine gewisse Zeit später nach anfänglichem Schwund wieder im Blut nachweisen konnten.

Wie eingangs erwähnt, wissen wir, daß Glukose und Fettsäuren, die Hauptenergiespender des Körpers, in ihrem Stoffwechsel eng verbunden sind (9, 29, 60, 61, 67, 75; 84, 96). Es ist bekannt, daß bei völliger Nahrungskarenz der Blutspiegel an unver-

esterten Fettsäuren und an Glukose ganz bestimmte Veränderungen zeigt (25, 44, 45, 58, 60, 65). Zur weiteren Klärung der Beziehungen dieser beiden Metaboliten zueinander, unternahmen wir die im folgenden beschriebenen Versuche. Sie sollten zeigen, wie sich die Konzentration der unveresterten Fettsäuren und der Blutzuckerspiegel im Serum des Gesunden nach gleichzeitiger Glukose - und Fettbelastung bei unterschiedlicher Versuchsbedingung verhalten.

II. Material und Methode

25 gesunde Probanden teilten wir in 3 Gruppen ein. Bei allen wurden nach 12-stündiger Nahrungskarenz die Blutzucker-Nüchternwerte und die Nüchternwerte der unveresterten Fettsäuren bestimmt. Wir verabreichten danach jedem Probanden peroral oder perenteral Glukose. 13 Versuchspersonen erhielten ausserdem noch reines Mischglycerid der Firma Hoffmann - La Roche, ein Triglycerid-Präparat aus mittelkettigen Fettsäuren (C₈ - C₁₂). Daraufhin wurden 4 Mal im Abstand von je einer Stunde die Glukose - und UFS-Werte festgestellt. Die genaue Versuchsanordnung in den einzelnen Gruppen war die folgende:

Gruppe I : Am Abend vor Versuchsbeginn bestimmten wir bei allen neun Probanden die UFS-Werte im Serum. Nach 12 Stunden Nahrungskarenz maßen wir die Glukose - und UFS-Konzentrationen im Serum. Alle Versuchspersonen erhielten daraufhin peroral 50 g Glukose und in 5 Fällen 30 g Mischglycerid als einmalige Belastung. Stündlich wurden nun die Glukose - und UFS-Konzentrationen gemessen.

Gruppe II: Zunächst Bestimmung der Nüchternwerte von Glukose und unveresterten Fettsäuren nach 12-stündiger Nahrungskarenz. Alle 8 Probanden bekamen in Abständen von je einer halben Stunde insgesamt 8 mal 25 g Glukose peroral und 4 von ihnen zusätzlich bei Versuchsbeginn 30 g Mischglycerid per os.

Gruppe III: Auch hier wurden nach 12 Stunden Nahrungsentzug die Glukose - und UFS-Nüchternwerte im Serum bestimmt. Es folgte eine Tropfinfusion von 2 mal 500 ml 5,5-iger Glukoselösung über 4 Stunden bei 8 Versuchspersonen, während 4 von ihnen

zusätzlich noch peroral 30 g Mischglycerid zu Versuchsbeginn erhielten.

Wie bei den übrigen Gruppen, so wurden auch hier 4 mal in Abständen von je einer Stunde Glukose - und UFS-Konzentrationen im Serum ermittelt.

Die Bestimmung der Glukose im Serum nahmen wir nach der von der Firma Boehringer & Söhne empfohlenen enzymatischen Testmethoden nach H U G G E T und N I X O N (54) vor. Diese Methode ist sehr spezifisch auf D-Glukose und hat nur eine Fehlerbreite von $\pm 5\%$. Sie beruht darauf, daß die Glukose-Oxydase die Oxydation der β -D-Glukose zur Glukonsäure katalysiert, wobei $H_2 O_2$ entsteht. Dieses oxydiert durch die Katalyse der Peroxydase den Wasserstoffdonator " DH_2 " (z.B. o-Dianisidin), welcher in den rotbraunen Farbstoff "D" übergeht. Die Intensität dieses Farbstoffes ist ein Maß für die Glukoserenge. Sie wurde im Beckman-Spektral - photometer Typ LB bei einer Wellenlänge von 436 m μ in 1 cm Glasküvetten gemessen.

Die von D O L L E und M E I N E R T Z (27) beschriebene Methode verwandten wir zur Bestimmung der unveresterten Fettsäuren. Sie hat den Nachteil, nicht völlig spezifisch zu sein, sondern vielmehr alle mit Heptan extrahierbaren Karbonyl-Gruppen zu erfassen. Dennoch wird sie sowohl in der ursprünglich von D O L L E (25) 1956 beschriebenen als auch in der oben erwähnten Form von 1960 in großem Umfang benutzt und für sehr brauchbar gehalten (17, 18, 45, 46, 50, 55, 58, 61, 62, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100). Das Prinzip liegt dieser Probe eine Mikro-Titration der unveresterten Fettsäuren mit $NaOH$ bis zum Umschlag des Indikators Thymolblau zugrunde. Vor der Titration wurden die unveresterten Fettsäuren durch Heptan (unter Zu-

satz von H_2SO_4 und Isopropylalkohol) dem frischen Blutplasma entzogen. Eine Palmitinsäurelösung dient als Standardbezugslösung. Die unveresterten Fettsäuren werden in μ Äqu. Val./l gemessen. Blindwertmessung und Doppelbestimmung der Extrakte verringern die Streuung der Messwerte auf $s = 10,4 \mu$ Äqu. Val./l. Die Genauigkeit des Mittelwertes einer Doppelbestimmung errechnet sich daraus zu $\pm 3,38 \mu$ Äqu. Val./l. (K N C R R et al. (60)).

III. Ergebnisse

Die 25 gesunden Versuchspersonen zeigen einen mittleren Nüchternblutzucker von 88 mg %, bei einem Minimalwert von 64 und einem Maximum von 100 mg %. Die 9 Probanden (Abb. 1-5, 7-10), bei denen wir vor und nach der 12-stündigen Nahrungskarenz die Konzentration der unveresterten Fettsäuren im Serum bestimmen, weisen bei der ersten Messung, die etwa der normalen Ernährungslage entspricht, ein Mittel von 577μ Äqu. Val./l mit einer Schwankungsbreite von 230 bis 1195μ Äqu. Val./l auf. In den 12 Stunden Nahrungsentzug steigt bei diesen Personen der mittlere Wert auf 747μ Äqu. Val./l an. Er bewegt sich dabei in weiten Grenzen von 250 bis 1880μ Äqu. Val./l. Bei 3 Probanden (Abb. 4, 7, 10) verändern sich die Lfb-Werte in diesen 12 Stunden anscheinend nicht, bei einem (Abb. 5) sinkt die Konzentration sogar von 700 auf 470μ Äqu. Val./l ab.

In den einzelnen Gruppen erhalten wir folgende Ergebnisse :

Die Abb. 1 - 5 und 7 - 10 zeigen die Kurvenverläufe der Versuche von Gruppe I, die eine einmalige Glukosegabe von 50 g zu Beginn peroral verabreicht bekam. 5 Probanden (Abb. 1-5) haben außerdem 30 g Mischglycerid getrunken. Die Abb. 6 und 11 geben die Durchschnittskurven mit und ohne Mischglycerid wieder. Bei allen 9 Untersuchten ist der Verlauf der Blutzuckerkurve etwa der gleiche. Nach einem steilen Anstieg in der ersten Stunde von durchschnittlich 88 mg % auf 118 mg % folgt in der zweiten Stunde ein Abfall auf 83 mg % im Durchschnitt, was als reaktive Hypoglykämie zu werten ist. Besonders stark ist diese bei Proband 2 (Abb. 2) und Proband 3 (Abb. 3), bei denen der Blutzuckerspiegel 37 mg % und 26 mg % unter den Ausgangswert absinkt. Auch die anderen 3 Probanden 1, 4 und 5, die Mischglycerid bekommen haben (Abb. 1, 4, 5) zeigen mit 9 mg %, 16 mg % und 12 mg % eine etwas stärkere Hypoglykämie als diejenigen, die nur Glukose erhielten. Bei diesen erreicht die Versuchsperson 6 (Abb. 7) ungefähr gerade den Nüchternwert, die Probanden 7, 8 und 9 liegen mit 9 mg % (Abb. 8), 7 mg % (Abb. 9) und 11 mg % (Abb. 10) nur wenig unter ihm. 3 der Probanden erreichen ihr Blutzuckerminimum erst nach 3 Stunden (Abb. 4, 7, 10), einer (Abb. 1) nach 4 Stunden. In der dritten und vierten Stunde kehren die Blutzuckerwerte aller Versuchspersonen in die Nähe des Nüchternwertes zurück.

Eine gewisse Übereinstimmung der beiden Untergruppen zeigen auch die Kurven der unveresterten Fettsäuren. Bei den Probanden, die Mischglycerid und Glukose erhalten haben, sinkt die LPS-Konzentration im Mittel (Abb. 6) von 915 auf 405 μ Aqu. Val./l und in der nächsten Stunde auf 255 μ Aqu. Val./l ; die mittlere LPS-Konzentration der nur mit Glukose Belasteten

(Abb. 11) fällt von 510 auf 360 μ Äqu. Val./l in der ersten und 250 μ Äqu. Val./l in der zweiten Stunde ab. Der steilere Abfall in der ersten Untergruppe ist auf die höheren Ausgangswerte zurückzuführen. Darauf folgt bei beiden Untergruppen ein Wiederanstieg in der dritten und vierten Stunde. Im Grad dieses Anstieges der unveresterten Fettsäuren unterscheidet sich die mit Mischglycerid und Glukose, von der nur mit Glukose belasteten Untergruppe. Die Probanden 1, 2, 3 und 5 (Abb. 1, 2, 3, 5) bleiben nach der vierten Stunde um 245, 585, 1485 und 110 μ Äqu. Val./l unter dem Nüchternwert. Proband 4 (Abb. 4) erreicht diesen Wert gerade. Im Gegensatz dazu liegen nach der dritten und vierten Stunde die Werte der unveresterten Fettsäuren bei den Probanden 6, 7, 8 und 9 (Abb. 7, 8, 9, 10) um 25, 85, 95, 75 μ Äqu. Val./l über den Nüchternwerten. Beim Vergleich mit den oben genannten Blutzuckerwerten ergibt sich ein umgekehrtes Verhältnis zwischen reaktiver Hypoglykämie und dem Wiederanstieg unveresteter Fettsäuren. Bei Proband 3 (Abb. 3) fällt die Konzentration unveresteter Fettsäuren bis zur 4. Stunde, Proband 6 (Abb. 7) zeigt einen Wiederanstieg schon nach der ersten, Proband 8 (Abb. 9) dagegen erst nach der dritten Stunde.

Während in der ersten Stunde nach Versuchsbeginn beim resorptiven Glukoseanstieg nur die Konzentration der unveresterten Fettsäuren sinkt, fallen in der zweiten Stunde die Werte beider Metaboliten ab, um in der dritten und vierten Stunde beide wieder anzusteigen.

Es sei betont, daß die niedrigsten Werte der unveresterten Fettsäuren in den weitaus meisten Fällen nicht mit dem Maximum der Hyperglykämie, sondern mit der reaktiven Hypoglykämie zusammenfallen.

Ein Anstieg der unveresterten Fettsäuren während der Fettresorption fehlt in allen Fällen der Gruppe I.

Die Untersuchungsergebnisse der Gruppe II kommen in den Abb. 12 - 15 und 17 - 20 zum Ausdruck. Die Probanden 10 - 13 (Abb. 12 - 15) haben Glukose und 30 g Mischglycerid, die Probanden 14 - 17 (Abb. 17 - 20) nur Glukose erhalten. Die Glukoseapplikation wurde bei den 8 gesunden Personen in Form von 8 halbstündlich verabreichten Gaben von je 25 g Glukose vorgenommen. Dies sollte zu einem weitgehend konstanten Blutzuckerspiegel führen. Die Abb. 16 gibt die Mittelwertskurven der mit Mischglycerid und Glukose belasteten Probanden, die Abb. 21 die Mittelwertskurven der Personen wieder, die nur Glukose erhalten haben. Bei allen 8 Untersuchten zeigt die Blutzuckerkurve fortwährend leichte Schwankungen, welche auf hormonelle Reaktionen und Gegenreaktionen hinweisen. Besonders gut sichtbar ist dies in den Abb. 12, 13, 17, 19 und 20. Allen Probanden mit einer Ausnahme ist ein Blutzuckeranstieg in der ersten Stunde von durchschnittlich 97 mg % auf 119 mg % gemeinsam. Sonst sind keine Parallelen im Verlauf der Blutzuckerkurven der einzelnen Versuchspersonen feststellbar. Bei Proband 11 (Abb. 13) sinkt die Glukosekonzentration in der ersten Stunde von 88 auf 82 mg % ab, um erst in der zweiten Stunde auf 111 mg % anzusteigen. Die Probanden zeigen während des ganzen Versuches erhöhte Blutzuckerwerte. Am Ende des Versuches liegt bei keinem der Blutzuckerwert niedriger als zu Versuchsbeginn, meistens 10 - 30 mg % höher.

Das Verhalten der unveresterten Fettsäuren deckt sich in etwa mit den Ergebnissen der Gruppe I. Bei den mit Mischglycerid Belasteten fällt die UFS-Konzentration während des Glukoseanstieges in der ersten Stunde durchschnittlich von 390 auf 210 μ Äqu. Val./l ab,

bei den übrigen im Mittel von 310 auf 210 μ Äqu. Val./l. In den folgenden 3 Stunden sinkt die Serumkonzentration der unveresterten Fettsäuren bei allen Probanden weiter ab oder hält sich etwa auf demselben tiefen Niveau. Dabei ist es gleichgültig, ob die Probanden Mischglycerid zu sich genommen haben oder nicht. Beide Untergruppen zeigen also völlig gleichsinnige Kurvenverläufe der Blutzucker- und Fettsäurekonzentration.

Auffallend ist bei der Versuchsanordnung der Gruppe II, daß nach dem anfänglichen, reaktiven Abfall der unveresterten Fettsäuren bei stets erhöhten Blutzuckerwerten ein Wiederanstieg bis zur vierten Stunde ausbleibt. Bei den mit Mischglycerid und Glukose Belasteten fehlt also ebenso wie bei der Gruppe I während der Fettresorptionsphase ein Anstieg der unveresterten Fettsäuren im Serum. Ein Zusammenhang zwischen reaktiver Hypoglykämie und dem Wiederanstieg der unveresterten Fettsäuren wie bei der Gruppe I ist in dieser Gruppe nicht deutlich feststellbar.

In den Abb. 22 - 25 und 27 - 30 ist das Verhalten der unveresterten Fettsäuren und des Glukosespiegels bei den Probanden der Gruppe III graphisch dargestellt, die intravenös 1000 ml 5 %-iger Glukoselösung in 4 Stunden verabreicht bekamen. 4 von ihnen (Abb. 22 - 25) nahmen zu Versuchsbeginn noch 30 g Mischglycerid peroral zu sich. Abb. 26 gibt die Mittelwertskurven der Mischglycerid- und Glukose-Belasteten wieder. Abb. 31 zeigt die Kurven der Mittelwerte bei den mit Glukose allein Belasteten. Die intravenöse Glukoseinfusion sollte den Blutzuckerspiegel wenn möglich konstanter halten, als dies durch die fraktionierte perorale Glukosegabe möglich war.

In der Tat zeigen die Blutzuckerkurven der 8 Untersuchten einen gleichmäßigeren Verlauf als die bei Gruppe II. Allgemein ist bei allen Probanden folgende

Blutzuckerkonzentrationsänderung deutlich erkennbar. In der ersten Stunde steigt die Glukose von durchschnittlich 85 mg % auf 104 mg %, um in der zweiten Stunde im allgemeinen auf 100 mg % im Mittel leicht abzusinken. 3 Versuchspersonen machen hiervon eine Ausnahme. Bei Proband 20 (Abb. 24) und Proband 24 (Abb. 29) bleibt die Blutzuckerkonzentration gleich, bei Proband 25 (Abb. 30) steigt sie bis zur vierten Stunde gleichmäßig weiter an. Ein abermaliger Anstieg tritt bei allen Untersuchten der Gruppe III, mit Ausnahme von Proband 20 (Abb. 24), der einen leichten Abfall zeigt, in der dritten Stunde auf, welcher entweder die Höhe des ersten Blutzuckeranstieges übersteigt (Abb. 23, 25, 27, 28, 29, 30) oder darunter bleibt (Abb. 22). In der vierten Stunde weisen mit Ausnahme des oben erwähnten weiter ansteigenden Blutzuckerspiegels bei Proband 25 (Abb. 30) alle Glukosekonzentrationen einen Abfall um durchschnittlich 8 - 10 mg % auf, wobei sie aber in keinem Falle den Nüchternwert unterschreiten.

Die Kurven der unveresterten Fettsäuren zeigen bei beiden Untergruppen, also sowohl bei den Probanden, die Mischglycerid erhalten haben, als auch bei denen, die keines einnahmen, grundsätzlich ähnliche Verläufe. Nach anfänglichem Abfall der unveresterten Fettsäuren in der ersten (Abb. 24, 25, 27, 29, 30) und zweiten Stunde (Abb. 22, 23, 28) um durchschnittlich 221 μ Äqu. Val./l (Maximalwert 300 μ Äqu. Val./l, Minimalwert 140 μ Äqu. Val./l) verhalten sich die Kurvenverläufe der unveresterten Fettsäuren bei den meisten bis zum Versuchsende in etwa gegensinnig zu den Blutzuckerkurven (Abb. 24, 25, 27, 28, 29), bei den restlichen ist dies weniger deutlich sichtbar.

Auch hier fällt auf, daß bei zusätzlicher Verabreichung von Mischglycerid der Konzentrationsanstieg der unveresterten Fettsäuren, der bei reiner

Fettbelastung auftritt (H A R T et L I C K (50)), fehlt. Ferner erreichen 7 oder 8 Probanden bei stets erhöhtem Blutzucker bis zum Versuchsende nach 4 Stunden nicht den Ausgangswert der UFS-Konzentration. Ein Anstieg der unveresterten Fettsäuren wird in allen Fällen, die bis zum Versuchsende eine etwa gleichbleibende Blutzuckerkonzentration aufweisen, vermißt. Ein Proband (Abb. 28) lediglich zeigt nach 4 Stunden einen Wert, der um $180 \mu \text{ Aqu. Val./l}$ über der Ausgangskonzentration der unveresterten Fettsäuren liegt, hier aber kann man nach der dritten Stunde einen deutlichen Blutzuckerabfall um $19 \text{ mg } \%$ feststellen, wie ihn sonst kein Proband aufweist.

Die Kurvenverläufe in beiden Untergruppen sind auch in dieser Versuchsanordnung sowohl im bezug auf die Glukose als auch auf die unveresterten Fettsäuren einheitlich.

IV. Besprechung der Ergebnisse

Bevor wir unsere Versuchsergebnisse diskutieren, gehen wir auf die Regulationsmechanismen ein, die den Stoffwechsel von Glukose und unveresterten Fettsäuren koordinieren.

Während man früher annahm, die Glukose sei der hauptsächliche Energieträger, glaubt man heute, daß in erster Linie die unveresterten Fettsäuren über den Krebszyklus den Energiebedarf des Körpers decken (18, 28, 29, 44, 45, 55, 60, 61, 65, 75, 76). Die Mobilisation von Nährstoffen aus den Depots erfolgt im allgemeinen nach dem energetischen Bedarf, was nicht bedeutet, daß ein Nährstoff erst

dann mobilisiert wird, wenn er am Ort des Bedarfs vollständig verbraucht wurde. Vielmehr werden die Nährstoffe im Organismus in einem Überfluss transportiert (R E I C H L (76)). Dieses gilt auch für die unveresterten Fettsäuren (35). F R E D R I C K S O N und G C K D C H (36) haben berechnet, daß 2500 Cal pro Tag im Körper allein als unveresterte Fettsäuren transportiert werden, obwohl nach E Y L E K und Mitarbeitern (29) nur 5 % der gesamten Lipide im Blut als unveresterte Fettsäuren vorliegen.

Seit Claude Bernards bekanntem "Zuckerstich" wird das im Hypothalamus gelegene Zuckerzentrum als das zentrale, oberste Regulationsorgan für den Zuckerstoffwechsel angesehen. Für ein ähnliches Übergeordnetes Steuerungszentrum der unveresterten Fettsäuren gibt es keine Anhaltspunkte (76). Nur einige Faktoren, die den Transport der unveresterten Fettsäuren beeinflussen, sind bekannt. Auf sie wird weiter unten eingegangen werden.

Aus den Arbeiten verschiedener Autoren (24, 28, 40, 44, 93) geht hervor, daß Hirnrinde und Retina vor allem Glukose verwerten, die Leber zur Hälfte Glukose und zur Hälfte unveresterte Fettsäuren und Herz -, Milz -, Nieren -, sowie Skelettmuskelgewebe vor allem unveresterte Fettsäuren utilisieren. Doch ist keine scharfe Grenze zwischen Glukose und unveresterte Fettsäuren verbrauchenden Geweben zu ziehen, da diese beiden Metaboliten kompetitiv oxydiert werden können (60, 61). Bei erhöhten Anforderungen an den Körper werden beide Metaboliten verbrannt (40). Mehr als der Blutzuckerspiegel ist die Konzentration der unveresterten Fettsäuren vom jeweiligen Bedarf abhängig. Die kurze Halbwertszeit

der unveresterten Fettsäuren von 2 - 5 Minuten (36, 38, 65 u.a.) ermöglicht je nach Bedarf einen schnellen Wechsel im Umsatz dieses Metaboliten. Während die arterio - venöse Differenz in der Ruhe negativ ist, d.h., in Ruhe mehr Fett mobilisiert als verbraucht wird, ist sie bei mittelschwerer Arbeit positiv, d.h. es werden nun viele unveresterte Fettsäuren oxydiert, um bei maximaler Leistung wieder negativ zu werden (18, 44, 45, 55). Die letzte Tatsache führen die genannten Autoren darauf zurück, daß in dieser äußersten Stress-Situation der Sauerstoff für die Fettverbrennung nicht mehr ausreicht und die arbeitenden Zellen deshalb auf die Sauerstoff sparende Kohlenhydratverbrennung übergehen. Gestützt wird diese Hypothese durch die Tatsache, daß bei angestrenzter Arbeit die Milchsäure im Muskelgewebe stark ansteigt (18, 55).

Die Frage, auf welchem Weg der Körper wahlweise die Energiegewinnung aus Glukose oder Fettsäuren reguliert, ist heute noch nicht eindeutig zu beantworten. Man kann annehmen, daß hierbei sowohl die Stoffwechsellage an Ort und Stelle als auch im Gesamtorganismus ausschlaggebend ist. Das Angebot an Glukose scheint in diesem Zusammenhang eine regulative Bedeutung zu haben. An Hand von Untersuchungen mit C^{14} - markierten Fettsäuren fand B R A G D O N (12), daß sich das $C^{14} O_2$ in der Expirationsluft verringert, daß also weniger Fettsäuren verbrannt werden, wenn man Glukose zuführt. W E R T H E I M L E R und B E N T O R (95) geben an, daß in Anwesenheit von Glukose der Eintritt von Fettsäuren ins Muskelgewebe verringert wird. Sicherlich spielt nicht nur das Angebot von Glukose, sondern auch von unveresterten Fettsäuren eine wichtige Rolle in der Energiegewinnung aus diesen beiden Metaboliten. Damit kommen wir zur Frage nach dem Mechanismus des Transportes von Fettsäuren.

Das Fettgewebe hat - entgegen früherer Ansichten - einen regen Stoffwechsel (R E I C H L (76)). Hier findet ein Teil der Fettsäurensynthese statt (87). Ausserdem besitzt das Fettgewebe einen beachtlichen Glukosemetabolismus, von welchem noch zu sprechen sein wird. B R A G D O N und G O R D O N (13) bewiesen, daß die exogenen und endogenen Triglyxeride in Form von Chylomikronen vorwiegend im Fettgewebe, die unveresterten Fettsäuren vor allem in der Leber aufgenommen werden ; ferner zeigten sie, daß Fettsäuren im utilisierenden Gewebe, besonders den Skelettmuskeln, in Form von unveresterten Fettsäuren oxydiert werden. Aus diesen Tatsachen heraus stellte R E I C H L (76) folgende Hypothese auf : Sie nimmt einen dem Cori-Cyklus (L E U T H A R D T (67)), welcher den Glukose-Milchsäure-kreislauf zwischen Leber und arbeitendem Muskelgewebe wiedergibt, ähnlichen Fettsäure-kreislauf an. Die in der Leber aus endogenen und in der Darmwand aus exogenen Triglyceriden gebildeten Chylomikronen gelangen in die Fettdepots, werden dort gespalten und als freie Fettsäuren ins Blut abgegeben. Diese verbinden sich lose mit Albuminen und wandern nun als unveresterte Fettsäuren entweder in das arbeitende Gewebe, um dort verbrannt zu werden, oder sie gelangen in die Leber, wo ein Teil von ihnen zu energiereichen Ketonkörpern abgebaut (44), ein anderer aber zu Triglyceriden verestert und an Lipoproteine gebunden zu Chylomikronen synthetisiert wird. Die so entstandenen Chylomikronen kommen wiederum ins Blut und der Kreislauf beginnt von neuem. S T E I N und S H A P I R O (90) haben etwa die gleiche Vorstellung.

Faktoren, die diesen Kreislauf regulativ beeinflussen, gibt es zahlreiche. Wir wollen hier diejenigen kurz behandeln, deren Einwirkung auf den Fettstoffwechsel erwiesen oder doch sehr wahrscheinlich ist.

Sicherlich hat die Lipämie einen - wohl autoregulatorischen - Einfluß auf Mobilisation und Deposition von Fettsäuren (76). Viele Autoren des älteren und jüngeren Schrifttums kamen zu dem Schluß, daß sich die Nährstoffe gegenseitig beeinflussen. So konnten GORDON, CHERKES und GATES (45) nach Verabreichung von Aminosäuren eine Senkung der Konzentration unveresterter Fettsäuren im Blut nachweisen.

Den bedeutendsten Einfluß auf die Fettregulation haben aber zweifellos die Kohlenhydrate (CARLSON et PERNOW (18, 29, 44, 45, 60, 75, 83)). So senkt die Verabreichung von Fruktose (STULLERATH und COLLNER (91)), in noch stärkerem Maße die Gabe von Glukose (9, 18, 25, 67, 83), die Blutkonzentration unveresterter Fettsäuren. LEUTHARDT (67) fand, daß bei gleichzeitiger Glukosegabe zur Fettverabreichung die Beseitigung der Fette aus dem Blut beschleunigt wird. Darin stimmt auch REICHL (76) überein; er zitiert Autoren, die zeigen konnten, daß die alimentäre Hyperlipämie nach fetter Mahlzeit nicht sichtbar wird, wenn mit dem Fett genügend Glukose, etwa 50 - 200 g pro Person, verabreicht wird. LAURELL (63) meint, daß Glukose die Halbwertszeit unveresterter Fettsäuren im Blut entweder gar nicht verändert oder leicht verkürzt.

Die Blutkonzentration und als Verfeinerung die arterio-venöse Differenz gibt uns vor allem Aufschluß über ein vermehrtes Angebot an unveresterten Fettsäuren, welches einen erhöhten Bedarf an diesen Metaboliten erfordert (18, 58). COLLIER (46) fand, daß beim normalen Menschen die arterio-venöse Differenz, also die Utilisation von Fettsäuren, um so größer war, je höher die Blutkonzentration der unveresterten Fettsäuren anstieg. Ein Absinken der

unveresterten Fettsäuren im Blut muß somit zwangsläufig auch zu einer Drosselung der Energiegewinnung aus Fetten führen. Da Glukose eine Verminderung unveresteter Fettsäuren im Blut hervorruft, wie oben erwähnt, und auch in den eigenen Untersuchungen demonstriert wurde, bewirkt eine Blutzuckerzunahme eine Abnahme des UFS-Utilisation. Auf welche Weise jedoch die Glukose den Fettsäuretransport beeinflusst, bedarf noch der Erörterung.

Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß im Fettgewebe ein reger Glukose-Stoffwechsel stattfindet. Die Glukose wird hier in großem Ausmaß in die Glycerinvorstufe Glycerophosphat abgebaut (75, 76). Ein Enzymsystem, welches sich sicher von der oben erwähnten Lipoproteinase unterscheidet, verestert die Glycerinvorstufe mit unveresterten Fettsäuren zu Triglyceriden in den Fettgewebszellen. R E I C H L (76) ist der Auffassung, daß die Konzentrationssenkung unveresteter Fettsäuren bei Erhöhung des Glukosespiegels im Blut durch eine Verschiebung des Gleichgewichts dieser Veresterungsreaktion zustande kommt. Durch das vermehrte Glukoseangebot entsteht in großen Mengen Glycerophosphat, welches bis zu einem neuen Gleichgewicht zwischen Veresterung und Hydrolyse, mit unveresterten Fettsäuren zu Triglyceriden verestert wird. Diese Vorgänge führen entweder zu einem vermehrten Einstrom der Fettsäuren ins Zellinnere des Fettgewebes oder zu einer Drosselung der Fettsäuremobilisation aus diesem. Beides verursacht schließlich eine Verminderung der unveresterten Fettsäuren im Blut. R E I C H L (76) ist der Meinung, die Glukose fördere beide Mechanismen, vor allem aber den Abtransport der Fettsäuren aus dem Blut.

Viele Autoren beschreiben während des Hungers einen Anstieg unveresteter Fettsäuren im Blut (18, 25, 29, 44, 45, 60). L A U R E L L (65) gibt an, daß bei

Nahrungskarenz die Halbwertszeit der unveresterten Fettsäuren verlängert ist. Nach R E I C H L (76) spielt sich im Hunger folgendes ab :

Bei ungenügender Glukosezufuhr kann diese nicht zu Glycerophosphat abgebaut werden. Dadurch verschiebt sich das oben erwähnte Gleichgewicht zwischen Hydrolyse und Veresterung zugunsten der Hydrolyse der Fette, denn, wie schon gesagt, kann das bei der Glyceridsplaltung freigesetzte Glycerin nicht wiederverwandt werden (75, 76), sondern mündet in den Zuckerstoffwechsel ein und geht somit dem Reaktionsgemisch verloren (76). So schreitet die Spaltung weiter fort. Die auf diese Art freigesetzten unveresterten Fettsäuren treten ins Blut ein und werden den arbeitenden Geweben zugeführt, in die sie bei Glukosemangel gut eindringen können. Früher nahm man an, daß die erste Abbau - stufe zu energiereichen Ketonkörpern nur in der Leber stattfinden könne, heute weiß man (18), daß dies auch in anderen Geweben, z.B. dem Muskel, möglich ist. Trotzdem entzieht die Leber dem Blut einen Großteil der unveresterten Fettsäuren zur Energiegewinnung (44).

Nicht nur die Anwesenheit der Glukose, sondern auch die Verringerung des Glukosemetabolismus spielt bei der Zunahme der unveresterten Fettsäuren im Blut eine Rolle. So ist beim natürlichen oder experimentellen Diabetes, vor allem in der diabetischen Acidose, die Plasmazunahme unveresteter Fettsäuren groß (18, 29, 75). Allerdings wird nur die arterielle Konzentration unveresteter Fettsäuren gesteigert, die arterio-venöse Differenz bleibt gleich, was darauf hinweist, daß zur normalen Aufnahme unveresteter Fettsäuren ins Gewebe bei Insulinmangel eine höhere Blutkonzentration notwendig ist (25). Nach B L I X (8) besteht bei dem diabetischen Anstieg der Fettsäuren eine erhöhte Mobilisation unveresteter Fett-

säuren aus den Depots. R E I C H L (76) ist nicht der Meinung, daß für die UFS-Mobilisation der Glycerinmangel die einzige Ursache ist, nach seiner Auffassung stellt aber das Glycerinangebot einen der wichtigsten Faktoren dar.

Der genannte Autor sieht in der Verbindung von Glukose - und Fettsäureverwertung auch die Stelle, wo sich ein indirekter Einfluß humoraler Faktoren geltend macht. Die einzelnen Hormone haben keine isolierte Wirkung im intakten Organismus, sondern durch gegenseitige Wechselwirkung und den Einfluß übergeordneter Zentren entsteht eine aus vielen Faktoren zusammengesetzte Wirksamkeit. So bedeutet es eine grobe Vereinfachung, die aber der Klarheit wegen notwendig erscheint, wenn wir ganz kurz auf die in Frage kommenden humoralen Faktoren getrennt eingehen, die den Glukose-Fettstoffwechsel beeinflussen.

Von vielen Autoren wird angegeben, daß auf Insulingabe hin sowohl der Glukose - als auch der UFS-Spiegel im Blut absinkt (9, 18, 25, 29, 45). Das liegt wohl daran, daß das Insulin sowohl die Einwanderung der Glukose in die Zellen, als auch ihren Umsatz (9) fördert und dieser Metabolit somit im Fettgewebe reichlich zu Glycerophosphat abgebaut wird. Das Hydrolyse-Veresterungs-Gleichgewicht wird zugunsten der Veresterung verschoben (R E I C H L (76)). Dieses führt einmal zu einer vermehrten Abwanderung der unveresterten Fettsäuren aus dem Blut in das Fettgewebe und in die Leber (88), zum anderen aber auch zu einer Drosselung des UFS-Nachschubes aus den Fettdepots (76). Während nach reiner Glukosegabe, wie oben schon gesagt, die UFS-Deposition bei der Konzentrationssenkung der unveresterten Fettsäuren überwiegt, hat bei Insulingabe die Drosselung der Mobilisation unveresteter Fettsäuren das Übergewicht (7, 76). B O L I N G E R und Mitarbeiter(9)

stellten fest, daß nach Insulingabe nicht nur der Blutspiegel unveresterter Fettsäuren erniedrigt ist, sondern daß durch die unter Einwirkung dieses Hormons gesteigerte Glukoseverbrennung auch der Fettsäureumsatz eingeschränkt wird. Damit decken sich auch die Beobachtungen von S C O T T und Mitarbeitern (85), die feststellten, daß nach Insulingabe nicht nur die arterielle Konzentration, sondern auch die arteriovenöse Differenz, die ja vor allem ein Maß für den Verbrauch der unveresterten Fettsäuren im Gewebe darstellt, stark absinkt.

Glukagon bewirkt eine Blutzuckererhöhung und eine Verschiebung der Glukose von der Leber in die Peripherie (67, 76). Sehr wahrscheinlich hängt die nach Glukagongabe von C A R L S O N und P E R N O W (18), sowie E Y L E R und Mitarbeitern (29) beobachtete Senkung des UFS-Spiegels mit der Glukosewirkung dieses Hormons zusammen. R A N D L L und Mitarbeiter (75) stellten nach Glukagonverabreichung zunächst eine gesteigerte Freisetzung von unveresterten Fettsäuren fest, später jedoch ebenfalls ein Absinken, sobald die glukagoninduzierte Hyperglykämie nachweisbar war.

Von vielen Autoren wurde nach Adrenalinapplikation ein starker Anstieg der unveresterten Fettsäuren beobachtet (9, 18, 25, 29, 44, 47). Der Mechanismus dieser Mobilisation ist nicht klar. L E B C E L F, F L I N N und C A H I L L (66) stellten fest, daß Adrenalin die Glyzerophosphatsynthese erhöht. Diese Tatsache wäre nach der bisherigen Darstellung mit einer Vermehrung der unveresterten Fettsäuren im Blut unvereinbar. Somit ist klar, daß neben dem Glycerinangebot noch ein zweiter Faktor bei der Freisetzung unveresterter Fettsäuren mitspielen muß, welcher den ersten ergänzt und unter Umständen, wie sie auch hier gegeben erscheinen, an Bedeutung übertrifft. R E I C H L (76) denkt hierbei an die

intrazelluläre Lipolyse bzw. Veresterung. Er stellt sich die Wirkungsweise von Adrenalin etwa so vor : Adrenalin verstärkt den Abbau von Glukose zu Glycerophosphat. Diese Glycerinvorstufe wird in Triglyceride eingebaut. Durch eine verstärkte Lipolyse werden die so geformten Triglyceride wieder gespalten, es entstehen freie Fettsäuren und Glycerin. wir wissen aber, daß freies Glycerin zur Resynthese von Triglyceriden nicht verwandt werden kann (75, 77), so gelangen unveresterte Fettsäuren und Glycerin aus dem Fettgewebe ins Blut. Steht dem Gewebe mehr Glukose zur Verfügung, wie dies beispielsweise bei zusätzlicher Verabreichung von Glukose und Insulin zur Adrenalingabe der Fall ist, so überwiegt die Glycerophosphatbildung und Triglyceridsynthese, und die Mobilisation der unveresterten Fettsäuren wird eingeschränkt (89) . Die von R E I C H L (76) beobachtete Triglyceridämie nach Adrenalin - gabe ist nach seiner Ansicht eine Folge der erhöhten UFS-Mobilisation. In der Leber werden die Fettsäuren zu Triglyceriden synthetisiert und gelangen in die Blutbahn.

Noradrenalin wirkt ähnlich wie Adrenalin auf die UFS-Mobilisation (85). Beide Hormone haben eine verschiedene Wirkung auf die Glykämie, dies läßt vermuten, daß nicht nur ihre Glukosewirkung bei der Fettsäurefreisetzung eine Rolle spielt, sondern daß die Katecholamine auch eine direkte Wirkung auf den Fettsäurestoffwechsel haben (B O L I N G E R et. al. (9)). Auch spielt das sympathische Nervensystem hierbei eine Rolle. C L E M E N T (21) fand nämlich, daß die Fettmobilisation nach Adrenalin - gabe ausbleibt, wenn die sympathische Innervation des Fettgewebes unterbrochen wird. Andererseits wiesen C A R L S O N und P E R N O W (19) bei vasoregulatorischen Asthenikern, die einen erhöhten

Sympathicotonus haben, eine sehr hohe Konzentration unveresterter Fettsäuren in Ruhe nach, die auch in Bewegung nicht signifikant abfiel.

B O L I N G E R (9), K N O R R (60), R A N D L E (75) und ihre Mitarbeiter sind der Ansicht, daß ausser dem Nebennierenmark auch die Nebennierenrinde eine Rolle bei dem Anstieg der unveresterten Fettsäuren spielt. Welcher Art der Einfluß der Nebennierenrindenhormone ist, konnte noch nicht geklärt werden.

Über die Wirkungsweise des Lipotritins oder bisher noch unbekannter anderer Hypophysenhormone auf die Fettsäurefreisetzung ist ebenfalls noch nichts Sicheres bekannt. Schon länger weiß man, daß ACTH und STH fettmobilisierend wirken (9, 18, 29, 60, 75). Diese beiden Hormone wirken wohl zum Teil über die Aktivierung von Nebennierenrinde und Schilddrüse (47, 48, 67), zum Teil haben sie auch einen direkten Einfluß auf das Fettgewebe (L E U T H A R D T (67)), dessen Glukosemetabolismus sie zu steigern vermögen (R E I C H L (76)).

Zweifellos haben auch die Schilddrüsenhormone eine Wirkung auf die Erhöhung der UFS-Werte im Blut. Der Hyperthyreotiker hat einen erhöhten, der Hypothyreotiker einen erniedrigten Blutspiegel unveresterter Fettsäuren (18, 47, 60). Auch hier ist die Wirkungsweise noch unklar.

Unsere Versuche sollten zur Klärung der Frage beitragen, wie sich Fettsäure- und Glukosestoffwechsel unter bestimmten Voraussetzungen gegenseitig beeinflussen. Folgende Tatsachen lassen sich aus den Ergebnissen ablesen.

Während einer 12-stündigen Nahrungskarenz steigt die Konzentration der UFS bei den meisten Probanden an. Dieses Ergebnis stimmt mit den Angaben vieler Autoren überein (18, 25, 29, 44, 64). Der Konzentrationsanstieg der UFS bedeutet, wie wir oben ausführten, daß

im Hunger die unveresterten Fettsäuren als Energieträger in den Vordergrund treten. Das Fehlen eines UFS-Anstiegs bei 3 Versuchspersonen und der Konzentrationsabfall bei einem weiteren läßt sich durch die Tatsache erklären, daß zwei vor Versuchsbeginn einen längeren Fußweg zur Klinik zurücklegen mußten und einer eine halbe Stunde Anfahrt mit dem Fahrrad hatte. Durch eine solche Dauerbelastung erfolgt eine Zuckermobilisation, wie wir sie oben bei exzessiver Anstrengung beschrieben haben, welche den UFS - Spiegel senkt (18, 55).

Die Angaben über Konzentrationsänderungen der unveresterten Fettsäuren in der Fettresorptionsphase sind nicht ganz einheitlich. D O L E (25) konnte nach Kornölgabe keinen Anstieg der unveresterten Fettsäuren feststellen. Im Gegensatz dazu fanden E Y L E R (29), F R E D R I C K S O N (36), G O R D O N (44), K O N T T I N E N (62), R O B I N S O N (81) und ihre Mitarbeiter einen meist geringen Konzentrationszuwachs an unveresterten Fettsäuren nach Fettbelastung. H A R T und L I C K (50) erhielten mit dem auch von uns verwendeten Mischglycerid einen ungewöhnlich hohen Konzentrationsanstieg. Die Änderung des Blutspiegels der unveresterten Fettsäuren scheint also von der Art der verabreichten Fettsäuren abzu hängen. Der bei reiner Gabe von Mischglycerid beob achtete Anstieg der genannten Energieträger bleibt aber aus, wie die vorliegenden Ergebnisse zeigen, wenn außer dem Mischglycerid Glukose verabreicht wird. Nach Glukosegabe kommt es sogar zu einem Absinken der Blutkonzentration unveresterter Fettsäuren, und zwar unabhängig davon, ob es sich um eine einmalige, eine wiederholte orale Verabreichung oder eine kontinuierliche intra-venöse Applikation dieses Energieträgers handelt. Erst während der Normalisierung des Blutzuckerspiegels nach der auf die Hyperglykämie folgenden

reaktiven Hypoglykämie zeigen die unveresterten Fettsäurewerte im Blut einen Anstieg. Ist die Glukosekonzentration über den gesamten Versuchszeitraum erhöht, so bleibt dieser Wiederanstieg der unveresterten Fettsäuren aus. In diesem Fall findet, wie die Ergebnisse der Gruppe II und III zeigen, selten ein nennenswerter, nie jedoch über den Nüchternwert hinausgehender Konzentrationszuwachs an unveresterten Fettsäuren im Blut statt.

Die Tatsache, daß die niedrigsten Werte der unveresterten Fettsäuren nicht mit dem Maximum der Hyperglykämie zeitlich zusammenfallen, sondern in der Zeit der reaktiven Hypoglykämie vielmehr auch die Konzentration unveresteter Fettsäuren weiter sinkt, um erst beim Wiederanstieg der Blutzuckerwerte selbst anzusteigen, kann aus der oben erläuterten Wirkung des Insulins erklärt werden. Die anfängliche Hyperglykämie hat eine Insulinfreisetzung zur Folge (9, 76). Dieses Hormon senkt neben dem Blutzucker auch den Spiegel der unveresterten Fettsäuren im Blut (9, 18, 25, 29, 45). Die insulinbedingte, reaktive Hypoglykämie zieht eine Adrenalin ausschüttung aus dem Nebennierenmark nach sich, dadurch steigen, wie wir sahen, die Blutwerte beider Metaboliten wieder an (9, 18, 29, 47, 76). Besonders deutlich treten diese Verhältnisse in der Gruppe I zu Tage. In den beiden anderen Gruppen verwischen der dauernd erhöhte Blutzuckerspiegel und die durch ihn hervorgerufenen humoralen Effekte das Bild.

Der beschriebene Wiederanstieg der unveresterten Fettsäuren ist also nicht als resorptionsbedingt anzusehen (50), was ja auch die zeitliche Verschiebung zwischen Aufnahme und Blutanstieg der Fettsäuren deutlich macht, sondern wird durch die teils direkten, teils indirekten hormonellen Regulationen, welche durch die Blutzucker veränderungen ausgelöst

werden, hervorgerufen. Die Tatsache, daß bei den Mischglycerid-Belasteten die Konzentrations-senkung der unveresterten Fettsäuren nicht geringer und der nachfolgende UFS-Anstieg nicht größer, sondern im Gegenteil kleiner ist als bei denen, die kein Mischglycerid erhalten haben, spricht für diese Auffassung. Unter der Voraussetzung, daß die Resorptionsgeschwindigkeit der Fettsäuren unbeeinflusst bleibt, bewirkt die Glukose also vor allem eine beschleunigte Elimination unveresteter Fettsäuren aus dem Blut, sowie eine verminderte Mobilisation dieser Metaboliten aus den Fettdepots. Die beschriebene kurze Halbwertszeit der unveresterten Fettsäuren zeigt, daß der Konzentrationswechsel sehr rasch vor sich gehen kann.

Eine weitere interessante Beobachtung, die wegen der dauernden Erhöhung des Blutzuckerspiegels bei den restlichen Gruppen nicht möglich ist, erlauben die Ergebnisse der Gruppe I. Die Probanden 1 - 5 zeigen eine weitaus stärkere reaktive Hypoglykämie als die Probanden 6 - 9; sie lassen aber einen sehr viel geringeren Wiederanstieg der unveresterten Fettsäuren erkennen, als diese. B O L I N G E R, S H A R E und K E L L E R I C K (9) stimmen mit diesen Ergebnissen überein. Sie maßen die Ausscheidung der 3-Meth-oxy-4-hydroxy-Mandelsäure, dem wichtigsten Abbauprodukt der katecholamine Adrenalin und Noradrenalin. Dabei stellten sie fest, daß die Stärke der Adrenalinausschüttung, die in der Phase reaktiver Hypoglykämie auftritt, für die Größe des Wiederanstiegs der unveresterten Fettsäuren maßgebend ist. Wir sagten bereits, daß die katecholamine eine UFS-konzentrationssteigernde Wirkung besitzen. Deshalb ist es verständlich, daß je stärker die sympathische Gegenregulation des Nebennierenmarks durch Adrenalinausschüttung auf die insulinbedingte Blutzuckersenkung,

je geringer also diese reaktive Hypoglykämie ist, desto ausgeprägter ein sekundärer Wiederanstieg der unveresterten Fettsäuren auftritt.

Eine weitere Tatsache verdient in diesem Zusammenhang Beachtung. Die geringere Hypoglykämie und der stärkere Wiederanstieg der unveresterten Fettsäuren tritt bei den nicht mit Mischglycerid Belasteten auf, während die Probanden, die Mischglycerid erhalten haben, eine stärkere Hypoglykämie, möglicherweise durch schwächere Adrenalinausschüttung, zeigen, womit der geringere Wiederanstieg der Fettsäuren zu erklären wäre. Bei den Probanden 1 - 5 steigt die Konzentration der unveresterten Fettsäuren in 4 Stunden Versuchsdauer nie über den Ausgangswert an, bei den Probanden 6 - 9 in jedem Falle. Diese eindeutigen Ergebnisse erscheinen uns bemerkenswert. Dennoch ist die Zahl der Versuchspersonen zu klein, um allgemein gültige Schlüsse, etwa im Sinne einer direkten oder indirekten Beeinflussung des Kohlenhydratsstoffwechsels, der Adrenalinfreisetzung oder anderer humoraler Faktoren durch resorbierte Fettsäuren, zuzulassen. Zur Abklärung dieser Verhältnisse sind weitere Versuche notwendig.

Auch die Versuchsergebnisse, welche wir in dieser Arbeit vorlegten, weisen auf eine enge Verbindung zwischen Glukose - und Fettsäurestoffwechsel hin. Vor allem wurde deutlich, daß die Glukose direkte und indirekte Wirkungen auf die Konzentration der unveresterten Fettsäuren im Blut hat. Unsere Versuche zeigten ferner, daß der nach Gabe des von uns verwendeten Mischglycerids, auf dessen Sonderstellung hier nochmals verwiesen sei, festgestellte Anstieg der unveresterten Fettsäuren im Blut, kein Maß für Menge und Art der Fettresorption darstellt. Es ist anzunehmen, daß dies auch für die physiologischen Lipide gilt.

V. Zusammenfassung

Bei gesunden Versuchspersonen wurde nach ein- und mehrmaliger oraler oder kontinuierlicher intravenöser Glukosebelastung, sowie einer einmaligen Belastung mit Mischglycerid mittlerer Fettsäurekettenlänge die Konzentration der unveresterten Fettsäuren und der Glukose im Blutserum gemessen. Zur Kontrolle erhielt etwa die Hälfte der Probanden nur Glukose, kein Mischglycerid.

Solange der Glukosespiegel einen Konzentrationszuwachs erkennen ließ, waren die unveresterten Fettsäuren im Blut vermindert, erst mit der Normalisierung der Blutzuckerkonzentration stiegen auch die Werte der unveresterten Fettsäuren, unter Umständen über den Ausgangswert an. Dieser Wiederanstieg der unveresterten Fettsäuren war umso ausgeprägter, je geringer sich eine reaktive Hypoglykämie nach der resorptiven Hyperglykämie bemerkbar machte. Der bei reiner Mischglyceridbelastung beobachtete Konzentrationsanstieg der unveresterten Fettsäuren blieb bei gleichzeitiger Glukosegabe aus.

Es ergab sich, daß der Anstieg unveresteter Fettsäuren nach Fettbelastung keinen zuverlässigen Beweis für eine Fettresorption und vor allem deren Ausmaß darstellt.

VI. Literatur

1. A S T W O R T H, C. T., V. A. S T E L L E R I D G E,
E. S A N D E R S :
Lipid absorption, transport and hepatic
assimilation studied with electron microscopy.
Am. J. Physiol. 198 , 1261 (1960)
2. B A K E R, J. R. :
The Free Border of The Intestinal Epithelial
Cell of Vertebrates.
Quart. J. Micr. Sci. 84, (1942)
3. B A S S E T, D. R., P. T. K N O :
The Fat Tolerance Curves of Patients with
Hyperlipidemia and Atherosclerosis.
Am. J. of Clin. Nutr. 12, 241 (1963)
4. B E A R D S L E Y, J. M. :
Control of Gastric Function after Subtotal
Gastrectomy.
Am. J. of Surg. 101, 219 (1951)
5. B E R G S T R Ö M, S., B. B O R G S T R Ö M :
The intestinal absorption of fats :
Progr. Chem. of fats and other lipids.
Pergamon Press London (1955)
6. B E R G S T R Ö M, S., B. B O R G S T R Ö M :
Metabolism of Lipides.
Am. Rev. Biochem. 25, 177 (1956)

7. BIERMANN, E. L., J. L. SCHWARTZ,
V. P. DOLE :
Action of insulin on release of fatty acids
from tissue stores.
Am. J. Physiol. 191, 359 (1957), zit. nach
(76)
8. BLIX, G. :
Studies on diabetic lipemia.
III. Acta Med. Scand. 64, 234 (1926)
9. COLLIPER, R. L., S. R. SHANE
and Ch. H. KIRKPATRICK :
Secondary Rise in Plasma Free Fatty Acids
Following Glucose Load.
J. Clin. Endocrin. 22, 873 (1962)
10. BORGSTROM, B., N. TRYDING,
G. WILSON :
On the extent of hydrolysis of triglycerid
ester bounds in the lumen of human small
intestine during digestion.
Acta physiol. Scand. 40, 241 (1957)
11. COLLIPER, R. L., J. M. BALLCL,
J. M. LUCK :
The combination of fatty acids and related
compounds with serum albumin: III. The nature
and extent of the combination.
J. Biol. Chem. 167, 407 (1947)
12. BRADLEY, J. R. :
CO₂ - excretion after the intravenous
administration of labeled chylomicrons in the
rat.
Am. J. Physiol. 122, 521 (1958)

13. BRAGDON, J.H., R.S. BRADON :
Tissue distribution of C^{14} after
intravenous injection of labeled chylomicro-
microns and unesterified fatty acids in
the rat.
J. Clin. Invest. 37, 574 (1958)
14. BRAGDON, J. H., R. J. HAVEL ,
E. BOYLE :
Human serum lipoproteins. I. Chemical
composition of four fractions.
J. Lab. Clin. Med. 48, 36 (1956)
15. BRAGDON, J. H., A. KARLÉN :
The fatty acid composition of chylomicrons
of chyle and serum following the ingestion
of different oils.
J. Lipid. Res. 1, 167 (1960)
16. BROWN, R. K., E. BOYLE ,
C. B. ANFINSEN :
The enzymic transformation of lipoproteins.
J. Biol. Chem. 204, 423 (1953)
17. CARLSON, L. A., L. ORÖ :
The Effect of Nicotinic Acid in the Plasma
Free Acids ; Demonstration of a Metabolic
Type of Sympathicolysis.
Acta Med. Scand. 172, 641 (1962)
18. CARLSON, L. A., B. PERNOW :
Studies of Blood Lipids during Exercise :
I. Arterial and Venous Plasma Concentrations
of Unesterified Fatty Acids.
J. Lab. Clin. Med. 53, 833 (1959)

19. CARLSON, L. A., B. PERNOW :
Studies of Blood Lipids during Exercise :
III. Arterial Concentration of Plasma Free
Fatty Acids during Short Periods of Exercise
in Normal Women and in Subjects with Low
Physical Working Capacity due to Vasoreg-
ulatory Asthenia.
J. Lab. Clin. Med. 60, 655 (1962)
20. CHERKES A., R. S. GORDON :
The liberation of lipoprotein lipase by
heparin from adipose tissue incubated in
vitro.
J. Lip. Res. 1, 97 (1959)
21. CLEMENT, G. :
Demonstration direct de l'effet mobilisateur
des hormones hypophysaires sur les graisses de
reserve. Role du system nerveus sympathique.
C. r. Soc. Biol. 141, 317 (1947)
22. DANIELL, J. F., H. DAVSON :
The permeability of natural membranés.
Cambridge 1952
23. DAWSON, A. M., K. J. ISSLELSBACHER:
Studies on lipid metabolism in the small
intestine with observation on the role of
bile salts.
J. Clin. Invest. 39, 730 (1960)
24. DICKER, F., F. SIMER :
1. The metabolism of normal and neoplastic
tissue. II. The respiratory quotient and the
relationship of respiration to glycolysis.
Biochem. J. 24, 1301 (1930)

25. D O L E, V. P. :
A Relation between Nonesterified Fatty
Acids in Plasma and the Metabolism of
Glucose.
J. Clin. Invest. 35, 150 (1956)

26. D O L E, V. P., A. T. J A M E S, J. P. W.
M E B B, M. A. R I Z A C H, L. F. S T U R M A N:
The Fatty Acid Patterns of Plasma Lipids
during Alimentary Lipemia.
J. Clin. Invest. 38, 1544 (1959)

27. D O L E, V. P., H. M E I N E R T Z :
Microdetermination of Long-chain Fatty
Acids in Plasma and Tissues.
C. C. Chem. 20, 2955 (1960)

28. E Y L E R, K. F., K. S C H W A R Z, K. F. W E I N G E S :
Das Verhalten des Glycerins und der nichtver-
esterten Fettsäuren (NEF) nach Glycerin-Be-
lastung an der perfundierten Rattenleber.
Klin. Wschr. 40, 434 (1962)

29. E Y L E R, K. F., K. S C H W A R Z und
K. F. W E I N G E S :
Das Verhalten der veresterten und nichtver-
esterten Fettsäuren im Serum unter Einfluß von
Glukagon und Insulin beim Menschen.
Klin. Wschr. 39, 631 (1961)

30. F A V A R G E R, P., R. A. C O L L E T :
Estimation du degré d'hydrolyse des graisses
pendant la réorption intestinale.
Helv. Physiol. Acta 8, C₁₅ - C₁₆ (1950)

31. FAVARGER, P., R.A. COLLET,
E. CHERBULIER :
Etude de la résorption intestinale des
graisses à l'aide de deutéro-glycerol et
l'acides gras marqués.
Helv. Chim. Acta 34, 1641 (1951)
32. MILLERUB, D. L., J.C. MIGLIORE,
J. F. LEAD :
The uptake of lipoproteins by ascites tumor
cells.
J. Biol. Chem. 233, 98 (1958)
33. FRAZER, A. C. :
Differentiation in The Absorption of Olive
Oil and Oleic Acid in the Rat.
J. Physiol. 102, 306 (1943)
34. FRAZER, A. C. :
The absorption of triglyceride fat from the
intestine.
Physiol. Rev. 26, 103 (1946)
35. FRAZER, A. C., H. G. SALMONS :
The Formation of Mono- and Di-Glycerides
during the Hydrolysis of Triglyceride by
Pancreatic Lipase.
Biochem. J. 39, 122 (1945)
36. FREDRICKSON, D.S., R. S. GORDON jr.:
Transport of Fatty Acids.
Physiol. Rev. 38, 585 (1958)

37. FREDRICKSON, D. S., R. S.

GORDON jr. :

Metabolism of albumin-bound labeled fatty acids in man (abstract)

J. Clin.-Invest. 36, 890 (1957)

38. FREDRICKSON, D. S., R. S.

GORDON, K. CNO, A. CHERKES :

The Metabolism of Albumin-Bound C¹⁴-Labeled Unesterified Acids in Normal Human Subjects.

J. Clin. Invest. 37, 1504 (1956)

39. FRENCH, J. E., B. MORRIS,

D. S. ROBINSON :

Observations on the removal of chylomicrons from the blood.

Proc. IIIrd. Intern. Conf. Bioch.. Problems of Lipids, Brussel 1956

40. FRITZ, J. B. :

Effect of insulin on glucose and palmitate metabolism by resting and stimulated rat diaphragm.

Am. J. Physiol. 198, 807 (1960)

41. GAGE, S. H., P. A. FISH :

Fat digestion and assimilation in man and animals as determined by darkfield microscope and fatsoluble dye.

Am. J. Anat. 34, 1 (1924)

42. GOLBER, L. M. :

Autoregulacije procesov mobilisaciji zhira.

Vracevoje djelo 6, 303 (1946), zit. nach (76)

43. GORDON, R. S., J. E. BOYLE,
R. K. BROWN, A. CHERKES,
C. E. ANDERSON :
Role of serum albumin in lipemia clearing
reaction.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 84, 168 (1953)
44. GORDON, R. S., A. CHERKES :
Unesterified Fatty Acid in Human Blood Plasma.
J. Clin. Invest. 35, 206 (1956)
45. GORDON, R. S., A. CHERKES,
H. GATES :
Unesterified Fatty Acid in Human Blood Plasma.
II. The Transport Function of Unesterified
Fatty Acid.
J. Clin. Invest 36, 810 (1957)
46. GORDON, R. S., A. M. LARSON :
Fatty Acid Metabolism during Norepinephrine
Induced Thermogenesis in the Cold Acclimatized
Rat. Techn. Document. Rep. AAL - TDR - 61 - 48,
1 (1962) Project 8237 - 02
47. HARLAN, W. R., J. LASZLO,
M. D. BOGDANOFF, H. ESTES Jr. :
Alterations in Free Fatty Acid Metabolism in
Endocrine Disorders. Part I : Effect of Thyroid
Hormon.
J. Clin. Endocrin. Metabol. 24, 33 (1963)
48. HARLAN, W. R., J. LASZLO, M. D.
BOGDANOFF, H. ESTES :
Alterations in Free Fatty Acid Metabolism in
Endocrine Disorders. Part II: Sequential Studies
and the effect of 2-Deoxy-D-Glucose.
J. Clin. Endocrin. and Metabolism 23, 41 (1963)

49. HART, W., F. HOLLE, J. HEYLAND :
Glukosetoleranz nach Billroth I und II und
ihre Beziehung zum Dumpingsyndrom.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 302, 106 (1963)
50. HART, W., R. F. LICK :
Das Verhalten der unveresterten Fettsäuren
bei Magenoperierten nach Fettbelastung.
Med. Klinik Bd. 58, 1457 (1963)
51. HAVEL, R. J., D. S. FREDRICKSON :
The Metabolism of chylomicra. I. The removal
of palmitic acid 1-C¹⁴ labeled chylomicra from
dog plasma.
J. Clin. Invest. 35, 1025 (1956)
52. HILLYARD, L. A., C. ENTENMAN,
H. FRIEDBERG, I. L. CHAIKOFF :
Lipid and protein composition of four fractions
accounting for total serum lipids.
J. Biol. Chem. 214, 79 (1955) zit. nach (76)
53. HOLLE, F., G. HEINRICH, H. G.
PIEKARSKY :
Postoperative, funktionelle Leistungsfähigkeit
verschiedener Typen von partieller und totaler
Magenresektion.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 285, 516 (1957)
54. HUGGET, A. ST. G., D. A. NIXON :
Enzym determination of blood glucose.
Biochem. J. 66, 12 (1957)

55. I S S E K U T Z, B. jr., H. M I L L E R :
Plasma Free Acids During Exercise and
Effect of Lactic Acid.
Proc. of the Society for Exper. Biol.
and Med. 237 (1962)
56. J O B S T, H., G. S C H E T T L E R .
Über die chemische Zusammensetzung der
Chylomikren.
Proc. IIIrd Internat. Conf. of Biochem.
problems of Lipids, Brussel 1956, Seite 136
57. J O C H I M S, J. :
Unterschiede der alimentären Lipämie nach
Genuß verschiedener Pflanzenöle.
klin. Wschr. 38, 833 (1960)
58. H E C K E R, D. :
Über das Verhalten der freien Fettsäuren des
Blutes im Kindesalter. III. Das Verhalten des
Nüchternwertes unter Glukocorticoidbehandlung.
klin. Wschr. 39, 1144 (1961)
59. H E C K E R, D., E. L. B A I T Z :
Über das Verhalten der freien Fettsäuren des
Blutes im Kindesalter. II. Das Verhalten des
Nüchternwertes unter Behandlung mit Schild -
drüsenhormon.
klin. Wschr. 39, 1144 (1961)
60. H E C K E R, D., K. G. L I E B U C H, H. B A I T S C H :
Über das Verhalten der freien Fettsäuren des
Blutes im Kindesalter. I. Das Verhalten des
Nüchternwertes bei stoffwechselgesunden Kindern,
bei hypophysärem Zwergwuchs, bei Hypothyreose und
bei Pubertätsfettsucht.
klin. Wschr. 39, 1143 (1961)

61. K N O R R, D., E. W I L F E R M A N N :
Fructose-Intoleranz und das Verhalten der
unveresterten Fettsäuren bei Fructose-Be-
lastung.
klin. wscr. 41, 565 (1963)
62. K O N T T I N E N, A., M. R A J A S A L M I :
Effect of Heavy Cigarette Smoking on Post-
prandial Triglycerides, Free Fatty Acids
and Cholesterol.
Brit. Med. J. (1963), 850
63. L A U R E L L, C. B. :
Composition of chylomicrons isolated from
rats lymph.
Acta physiol. Scand. 30, 289 (1954)
64. L A U R E L L, S. :
Plasma free fatty acids in diabetic acidosis
and starvation.
Scand. Clin. Lab. Invest. 8, 81 (1956)
65. L A U R E L L, S. :
Turnover Rate of Unesterified Fatty Acids in
Human Plasma.
Acta physiol. Scand 41, 158 (1956)
66. L E B O E U F, B., R. B. F L I N N,
G. F. C A H I L L :
Effect of epinephrine on glucose uptake and
glycerol release by adipose tissue in vitro.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 102, 527 (1959)
zit. nach (76)

67. LEUTHARDT, F. :
Lehrbuch der Physiol. Chem., 14. Aufl. 1959
Walter de Gruyter und Co.
68. LÓCZKA, E., T. ZEMPLENYI :
Histochemie de quelques enzymes dans
l'atherosklerose experimental chez les lapins
et les rats.
Congr. ital. soc. histiochim., Messina 1958
69. LUCK, J. M. :
On the "turnover" of plasma protein.
Am. J. Med. 20, 317 (1956)
70. MCCARRIS, B., J. E. FRENCH :
The uptake and metabolism of C¹⁴-labeled
chylomicron fat by the isolated perfused
liver of the rat.
Quart. J. Exp. Physiol. 43, 180 (1958)
71. MULLER, C. F., M. J. LARSON :
Studies of the Phenomenon of the clearing of
infused fat emulsion from human blood and its
relationship to the febrile reaction.
J. Lab. Clin. Med. 50, 267 (1957)
72. NESTEL, P. J., R. J. HAVEL,
A. BEZLAN :
Sites of Initial Removal of Chylomicron Tri-
glyceride Fatty Acids from the Blood.
J. Clin. Invest. 41, 1915 (1962)
73. CHESTEDÉ, B. E., H. BERLDT :
Fettresorption nach Magenoperationen.
Gastroenterologia 98, 157 (1962)

74. P E E N E N, H. J. van, B. G E R S T L,
J. Y E E :
Serum Fatty Acids Patterns in Preoperative
and Postoperative Patients.
Surgery, Gynecology and Obstetrics 116,
307 (1963)
75. R A N D L E, F. J., F. B. G A R L A N D,
C. N. H A L E S and E. A. N E W S H O L M E:
The Glucose Fatty-Acid Cycle. Its Role in
Insulin Sensitivity and the Metabolic Distur-
bances of Diabetes Mellitus.
The Lancet, April 13, 785 (1963)
76. R E I C H L, D. :
Über den Transport höherer Fettsäuren im
Organismus und dessen Regulation.
Abhandlungen über die Pathophysiologie der
Regulationen, Herausg.: H. Kleinsorge, Jena ;
H. W. Knipping, Köln ; R. Wagner, München.
VEB G. Fischer Verlag, Jena 1962
77. R E I S E R, R. :
Recent Studies of Fat Digestion and Absorption.
Clin. Chem. 1, No. 2, 93 (1955)
78. R E I S E R, R., M. J. B R Y S O N :
Route of absorption of free fatty acids and
glycerides from the intestines.
J. Biol. Chem. 189, 87 (1951)
79. R I M M E R, A. D., E. S C H Ü N B A U M, E. A.
S E L L E R S :
Effects of 'norepinephrine' on blood glucose and
free fatty acids in cold-adapted rats.
Am. J. Physiol. 203, 95 (1962)

80. R I N D, H. :
Vitamin-A-Stoffwechsel und kindlicher Infekt.
Angewandte Medizin 9, Heft 10, I/483 (1954)
81. R O B I N S O N, D. S., P. M. H A R R I S,
J. C. P C C L E, G. G. J E F F R I E S :
The Effect of a Fat Meal on the Concentration
of Free Fatty Acids in Human Plasma.
Biochem. J. 60, 37 (1955)
82. R C D E E L L, M. :
The removal and metabolism of chylomicrons by
adipose tissue in vitro.
J. Biol. Chem. 235, 1613 (1960)
83. R O T H L I N, M. E., C. B. R O T H L I N.
V. E. W E N D T :
Free fatty acid concentration and composition
in arterial blood.
Am.J. Physiol. 203, 306 (1962)
84. S C H O E N H E I M E R, R., D. R I T T E N B E R G:
Deuterium as an indicator in the study of inter-
mediary metabolism. IV. Synthesis and destruction
of fatty acids in the organism.
J. Biol. Chem. 114, 381 (1936)
85. S C O T T, J. C., L. J. F I N K E L S T E I N,
J. J. S P I T Z E R :
Myocardial removal of free fatty acids under
normal and pathological conditions.
Am. J. of Physiol. 203, 482 (1962)

86. SENIOR, J. R., K. ISSELSBACHER,
D. M. BUDZ :
Demonstration of an Intestinal Monoglyceride
Lipase : An Enzyme with a Possible Role in the
Intracellular Completion of Fat Digestion.
J. Clin. Invest. 42, 187 (1963)
87. SHAPIRO, B., E. WERTHEIMER :
The synthesis of fatty acids in adipose tissue
in vitro.
J. Biol. Chem. 173, 725 (1948) zit. nach (76)
88. SHOEMAKER, W. C., P. J. CARRUTHERS,
D. H. ELWYN, J. ASHMORE :
Effect of insulin on fatty acid transport and
regional metabolism.
Am. J. Physiol. 203, 919 (1962)
89. SPITZER, J. J., W. T. Mc. ELROY jr.:
Epinephrine-insulin antagonism on free fatty
acid release.
Am. J. Physiol. 201, 815 (1961)
90. STEIN, Y., B. SHAPIRO :
Uptake and metabolism of triglycerides by the
rat liver.
J. Lipid. Res. 1, 326 (1960)
91. STUHLFAUTH, K., N. ZÖLLNER :
Der Einfluß von Fructose auf den Gehalt des
Serums an nicht veresterten Fettsäuren.
Klin. Wschr. 37, 1162 (1959)

92. T I D W E L L, H. C., M. E. N A G L E R :
Effect of Emulsifiers on Fat Absorption
in the normal Young Adult.
Gastroenterology 23, 470 (1953)
93. V O L K, M. E., R. M. M I L L I N G T O N,
S. W E I N H O U S E :
Oxidation of endogenous fatty acids of
rat tissue in vitro.
J. Biol. Chem. 195, 493 (1952)
94. W A D D E L, W. R., R. P. G E Y E R,
E. C L A R K E, F. J. S T A R E :
Function of the Reticuloendothelial System
in Removal of Emulsified Fat from Blood.
Amer. J. Physiol. 177, 90 (1954)
95. W E R T H E I M E R, E., V. B E N T O R :
Fat utilisation by muscle.
Biochem. J. 50, 573 (1952) zit. nach (76)
96. W O L F, H. J. :
Einführung in die innere Medizin.
Gg. Thieme-Verlag Stuttgart, 7. Auflage 1960
97. Z E M P L E N Y I, Z. L O J D A?
D. G R A F N E T T E R :
Relationship of lipolytic activity of aorta
to susceptibility to experimental atherosclerosis.
Circulation Res. 7, 286 (1959)

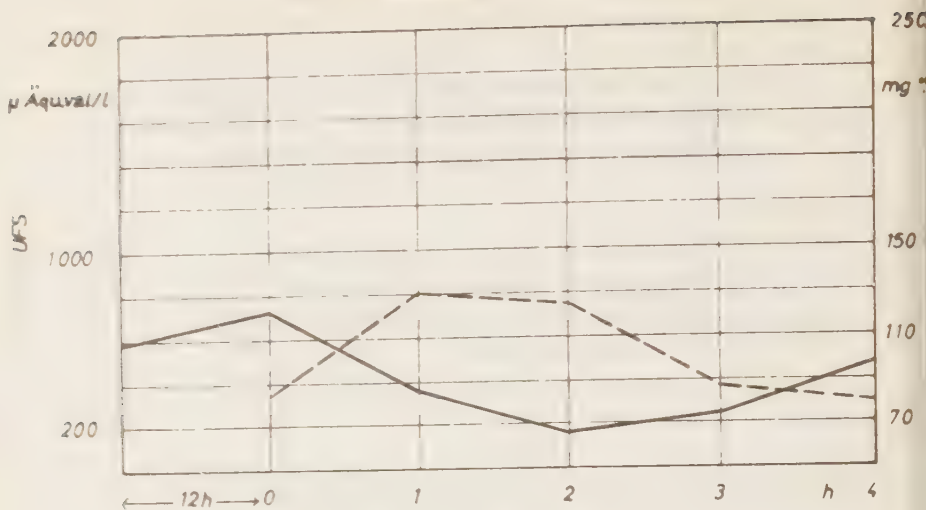


Abb. 1: 1. Proband, 20 Jahre alt, gesund.

Applikation:

30 g Mischglycerid zu Versuchsbeginn,

50 g Glukose (peroral) zu Versuchsbeginn.

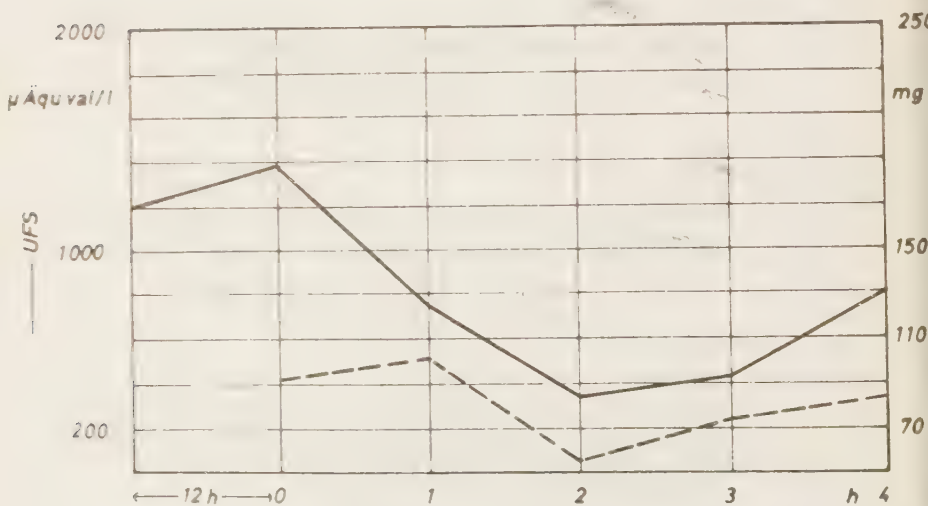


Abb. 2: 2. Proband, 24 Jahre alt, gesund.

Applikation:

30 g Mischglycerid zu Versuchsbeginn,

50 g Glukose (peroral) zu Versuchsbeginn.

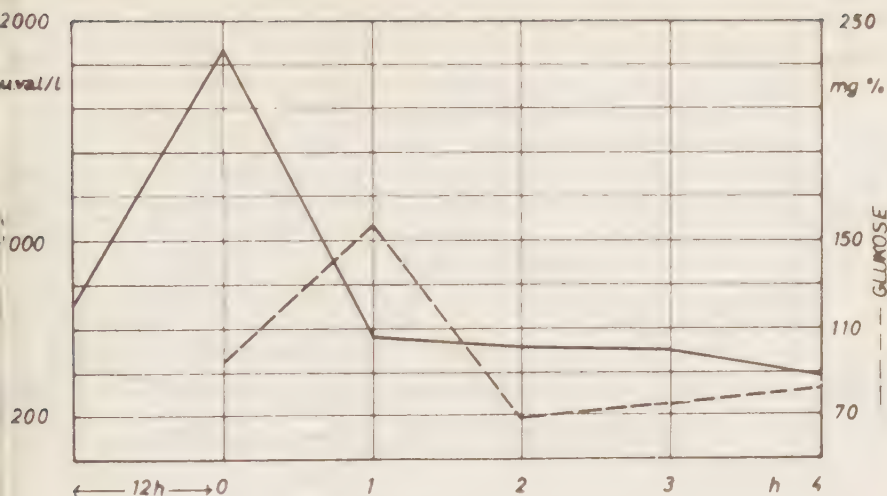


Abb.3: 3. Proband, 21 Jahre alt, gesund.

Applikation:

30 g Mischglycerid zu Versuchsbeginn,

50 g Glukose (peroral) zu Versuchsbeginn.

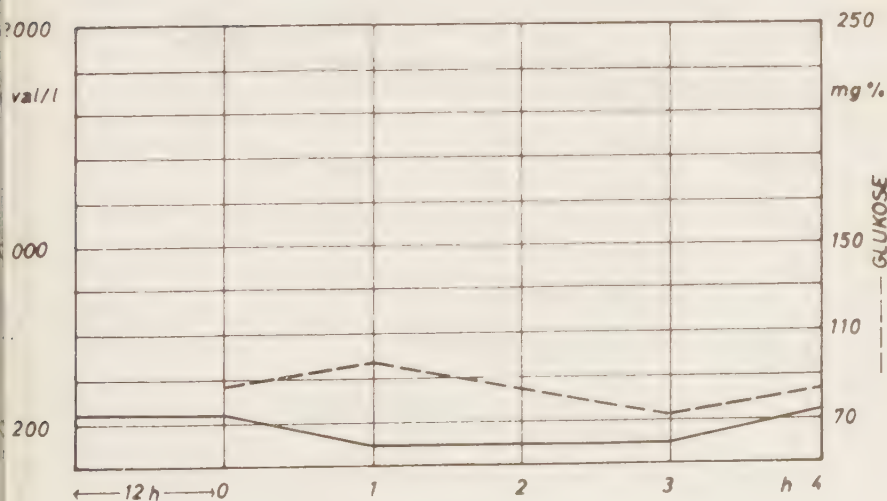


Abb.4: 4. Proband, 23 Jahre alt, gesund.

Applikation:

30 g Mischglycerid zu Versuchsbeginn,

50 g Glukose (peroral) zu Versuchsbeginn.

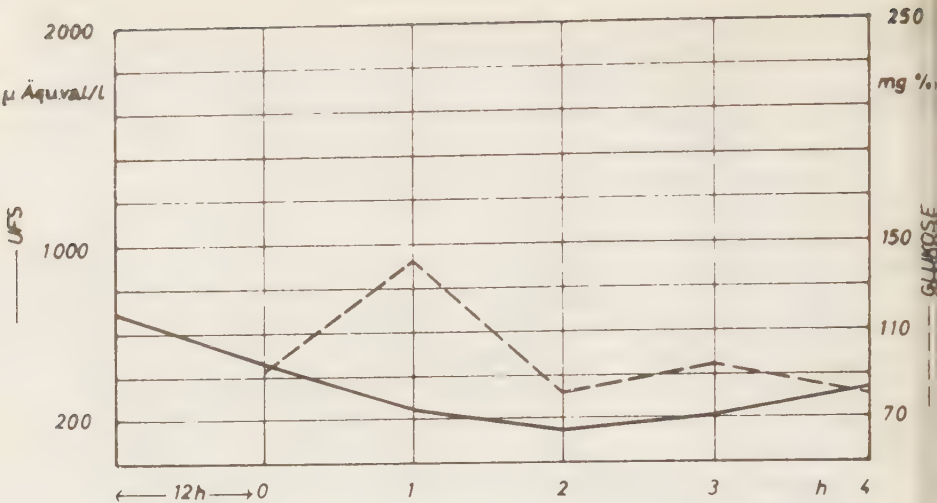


Abb.5: 5. Proband, 26 Jahre alt, gesund.

Applikation:

30 g Mischglycerid zu Versuchsbeginn,

50 g Glukose (peroral) zu Versuchsbeginn.

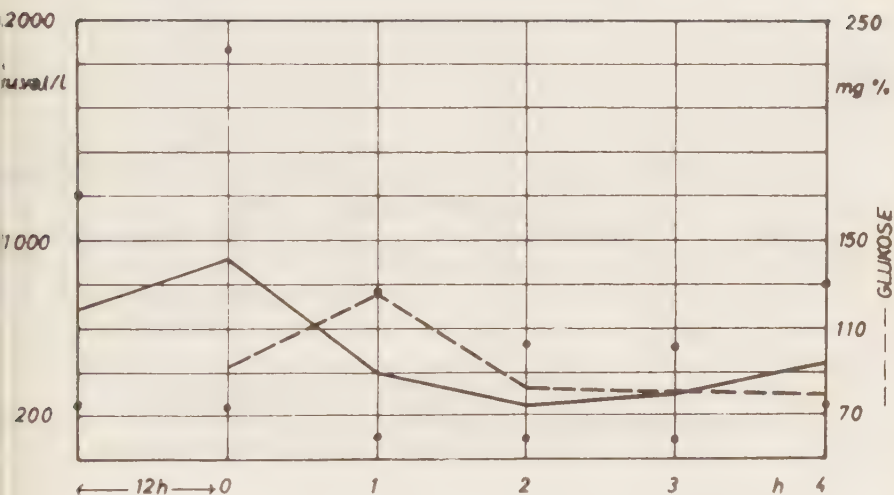


Abb.6: Mittelwertskurven der Probanden 1-5 mit Angabe der Minimal- und Maximalwerte der UFS.

Applikation:

30 g Mischglycerid zu Versuchsbeginn,
50 g Glukose (peroral) zu Versuchsbeginn.

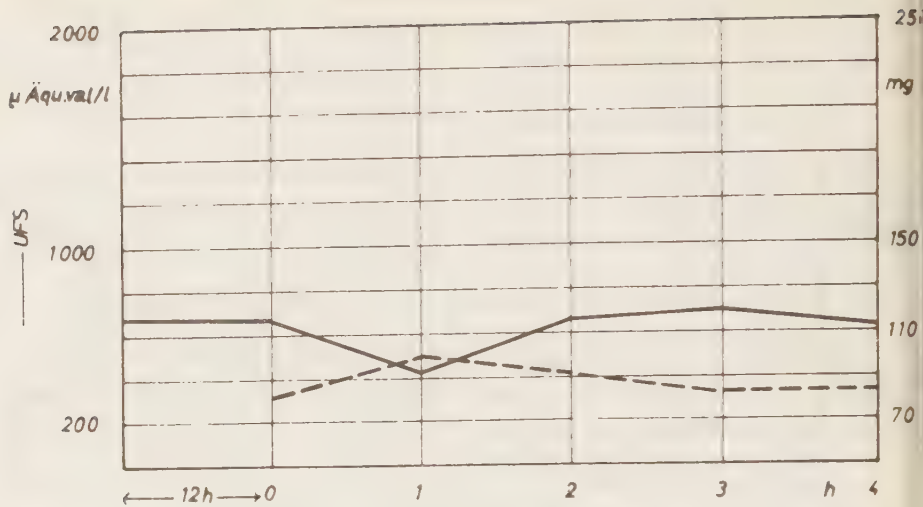


Abb.7: 6. Proband, 28 Jahre alt, gesund.
 Applikation:
 50 g Glukose (peroral) zu Versuchsbeginn.

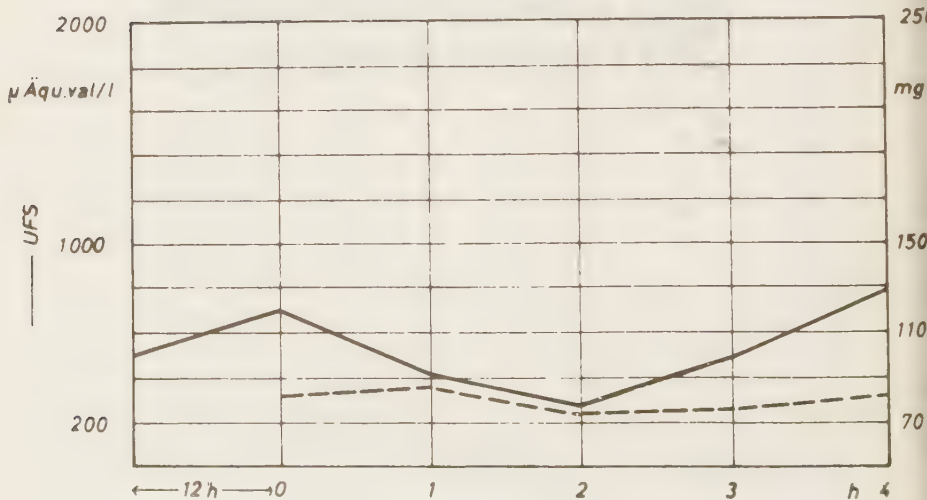


Abb.8: 7. Proband, 22 Jahre alt, gesund.
 Applikation:
 50 g Glukose (peroral) zu Versuchsbeginn.

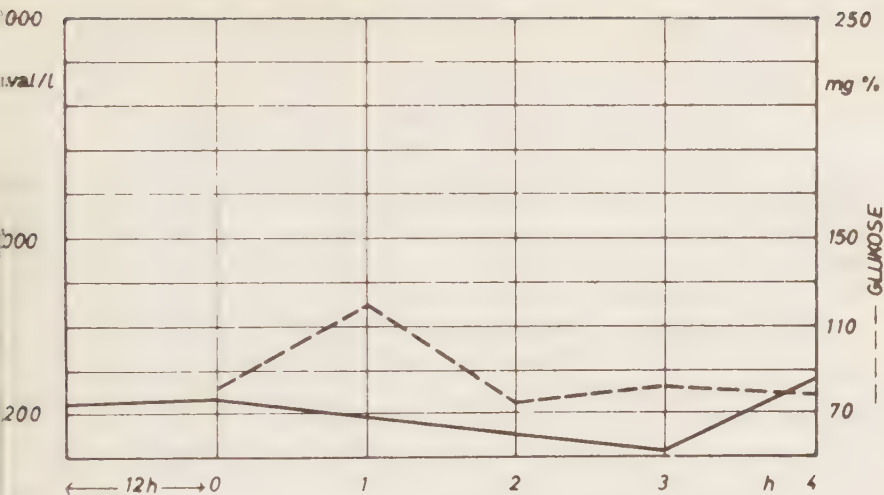


Abb.9: 8. Proband, 25 Jahre alt, gesund.

Applikation:

50 g Glukose (peroral) zu Versuchsbeginn.

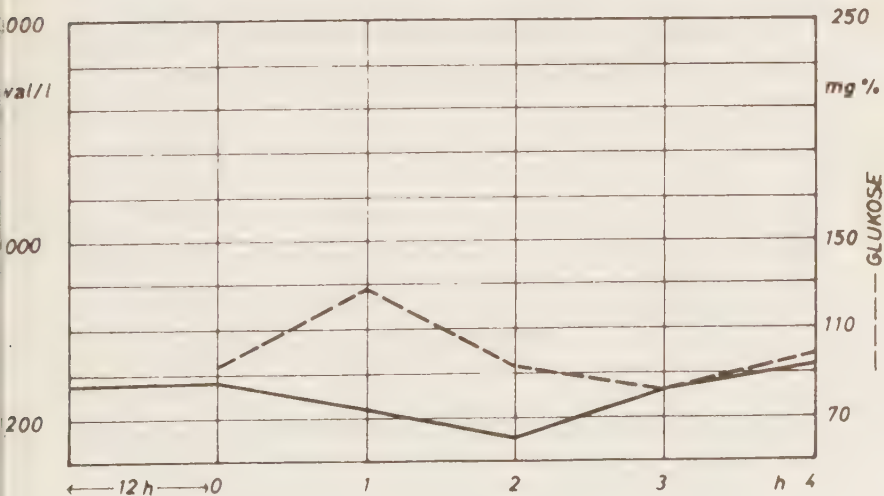


Abb.10: 9. Proband, 21 Jahre alt, gesund.

Applikation:

50 g Glukose (peroral) zu Versuchsbeginn.

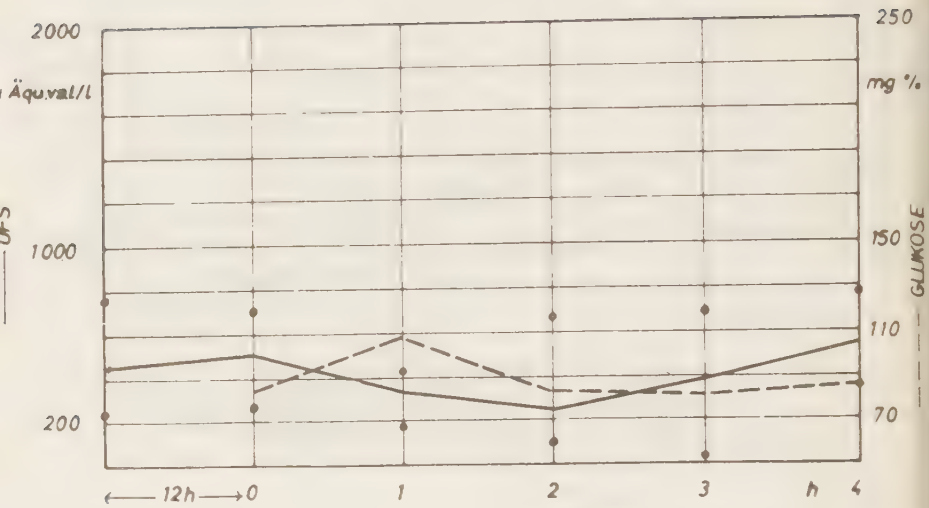


Abb.11: Mittelwertskurven der Probanden 6-9 mit Angabe der Minimal- und Maximalwerte der UFS.
 Applikation:
 50 g Glukose (peroral) zu Versuchsbeginn.

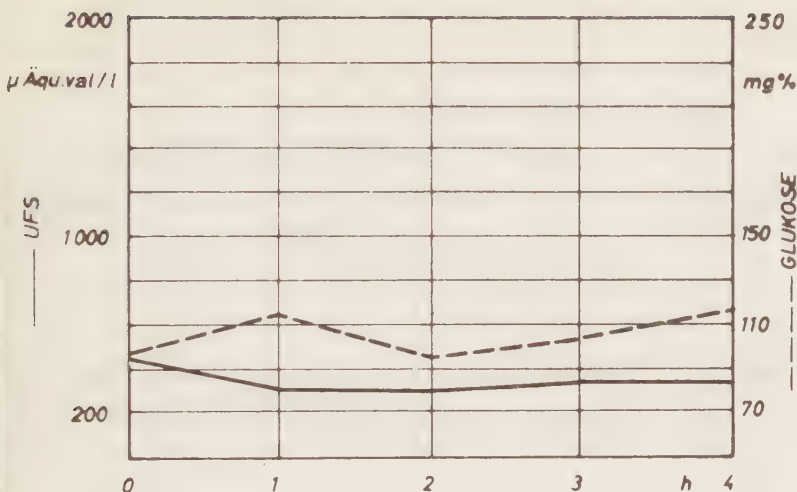


Abb.12: 10. Proband, 23 Jahre alt, gesund.

Applikation:

30 g Mischglycerid zu Versuchsbeginn,
8 mal 25 g Glukose in halbstündlichem
Abstand (peroral).

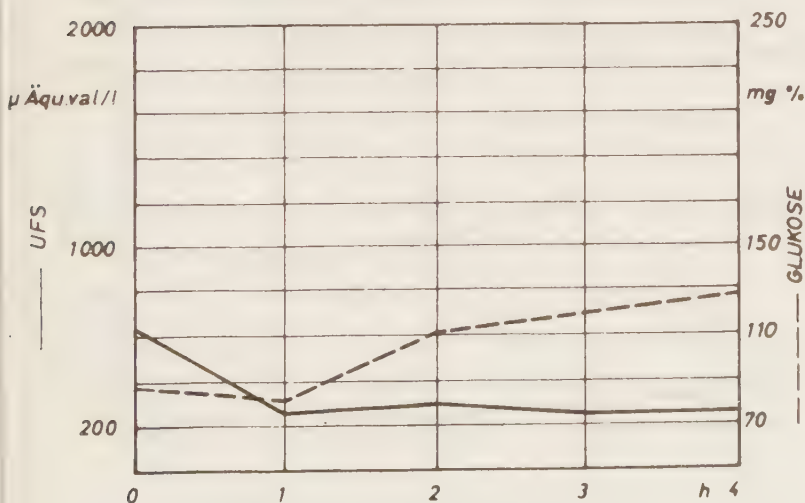


Abb.13: 11. Proband, 23 Jahre alt, gesund.

Applikation:

30 g Mischglycerid zu Versuchsbeginn,
8 mal 25 g Glukose in halbstündlichem
Abstand (peroral).

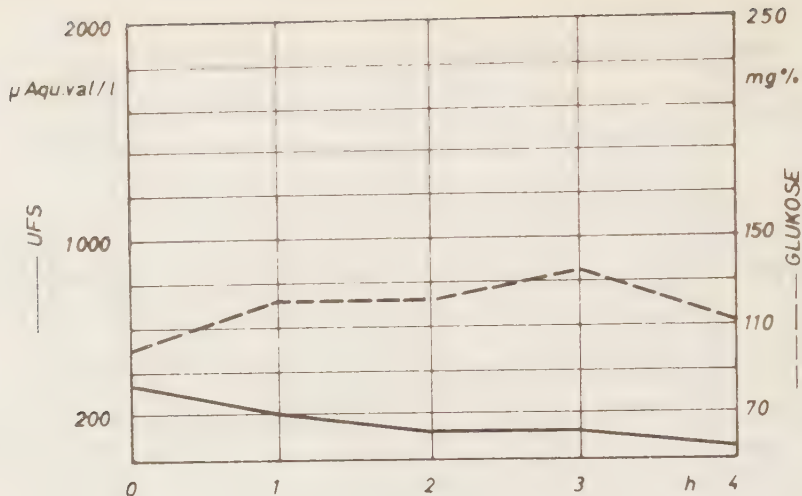


Abb.14: 12. Proband, 25 Jahre alt, gesund.

Applikation:

30 g Mischglycerid zu Versuchsbeginn,
8 mal 25 g Glukose in halbstündlichem
Abstand (peroral).

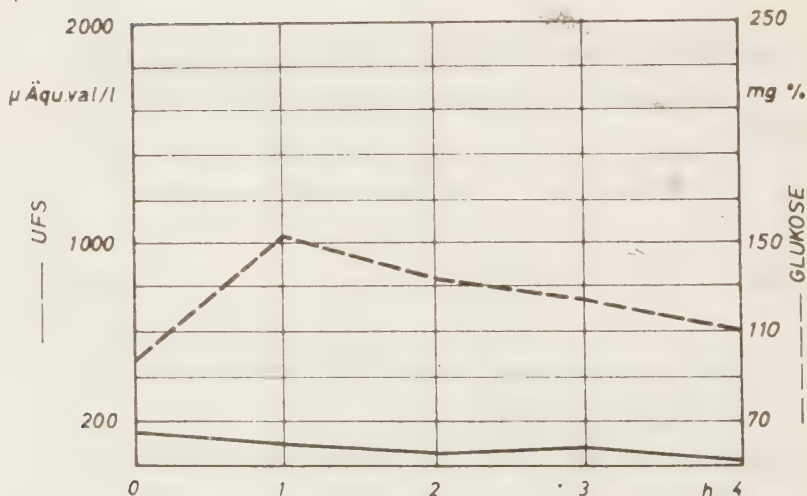


Abb.15: 13. Proband, 26 Jahre alt, gesund.

Applikation:

30 g Mischglycerid zu Versuchsbeginn,
8 mal 25 g Glukose in halbstündlichem
Abstand (peroral).

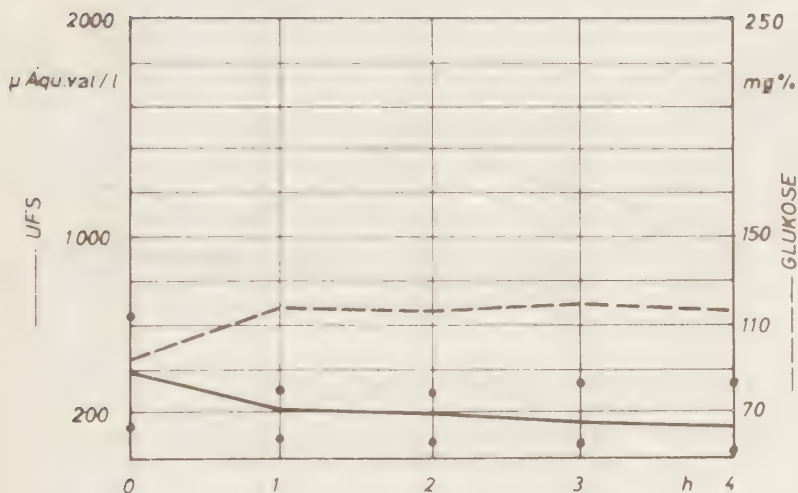


Abb.16: Mittelwertskurven der Probanden 10-13 mit Angabe der Minimal- und Maximalwerte der UFS.
Applikation:

30 g Mischglycerid zu Versuchsbeginn,
8 m 25 g Glukose in halbstündlichem
Abstand (peroral).

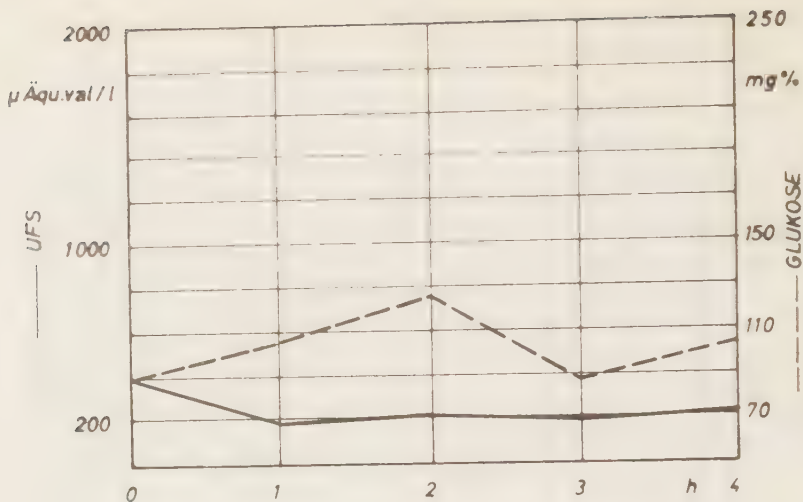


Abb.17: 14. Proband, 21 Jahre alt, gesund.

Applikation:

8 mal 25 g Glukose in halbstündlichem Abstand (peroral).

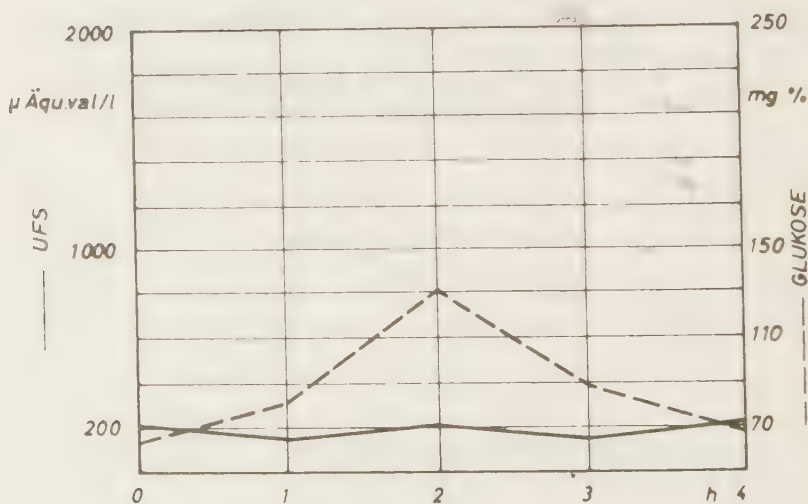


Abb.18: 15. Proband, 22 Jahre alt, gesund.

Applikation:

8 mal 25 g Glukose in halbstündlichem Abstand (peroral).

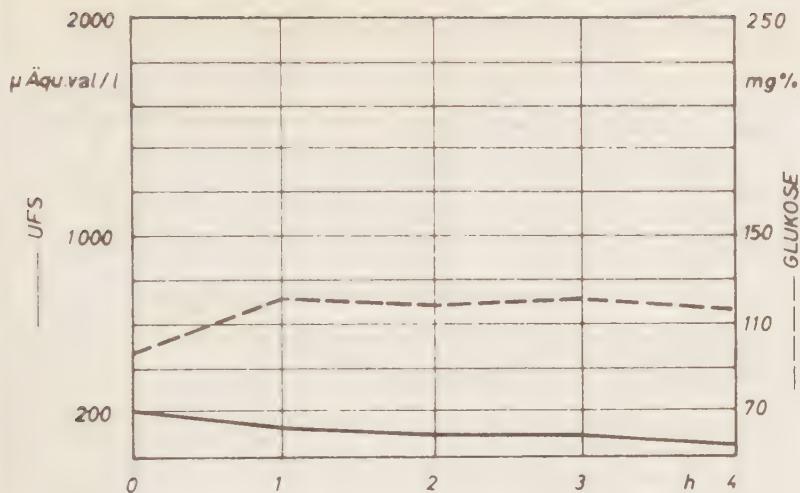


Abb.19: 16. Proband, 25 Jahre alt, gesund.

Applikation:

8 mal 25 g Glukose in halbstündlichem Abstand (peroral).

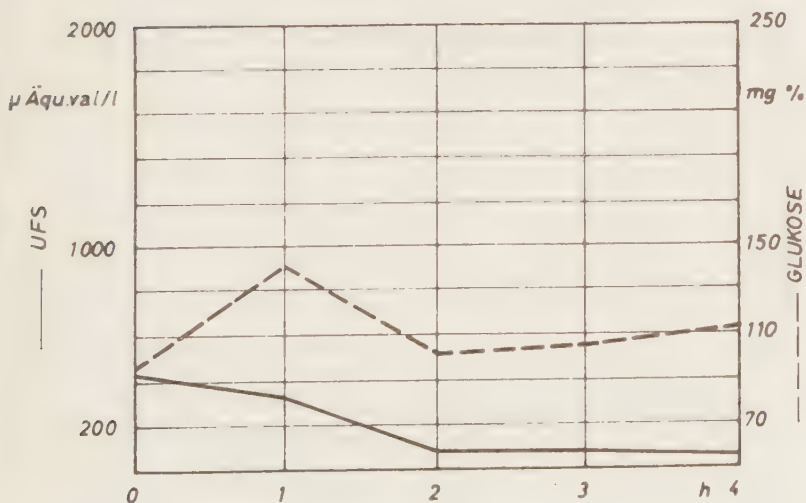


Abb.20: 17. Proband, 27 Jahre alt, gesund.

Applikation:

8 mal 25 g Glukose in halbstündlichem Abstand (peroral).

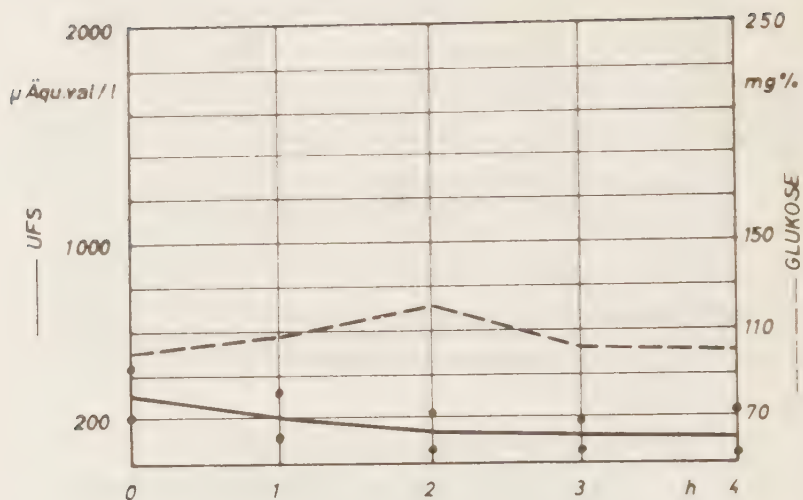


Abb.21: Mittelwertskurven der Probanden 14-17 mit Angabe der Minimal- und Maximalwerte der UFS.

Applikation:

8 mal 25 g Glukose in halbstündlichem Abstand (peroral).

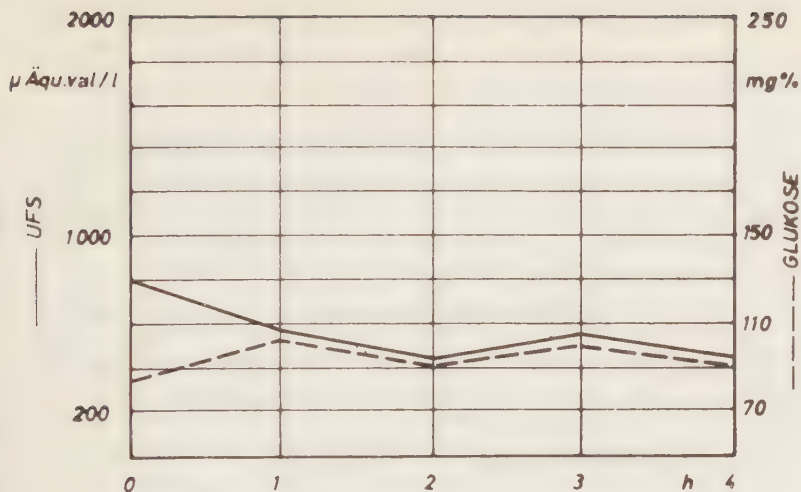


Abb.22: 18. Proband, 26 Jahre alt, gesund.

Applikation:

30 g Mischglycerid zu Versuchsbeginn,
1000 ml 5%ige Glukoselösung als Dauer-
tropf-Infusion über 4 Stunden.

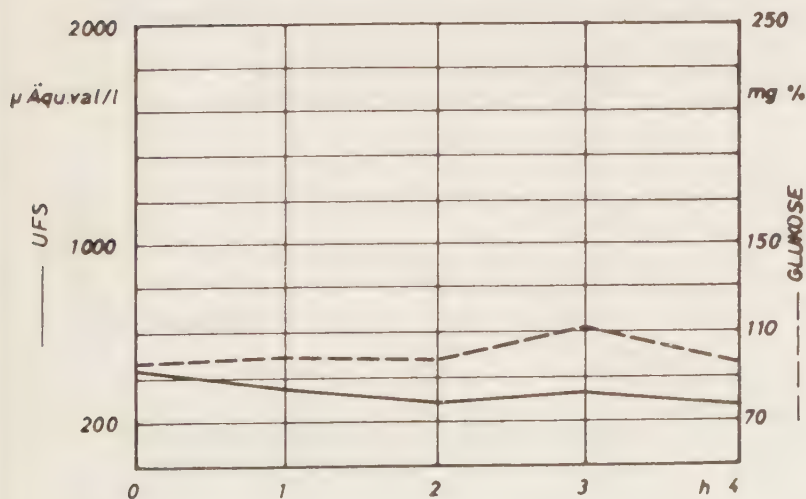


Abb.23: 19. Proband, 25 Jahre alt, gesund.

Applikation:

30 g Mischglycerid zu Versuchsbeginn,
1000 ml 5%ige Glukoselösung als Dauer-
tropf-Infusion über 4 Stunden-.

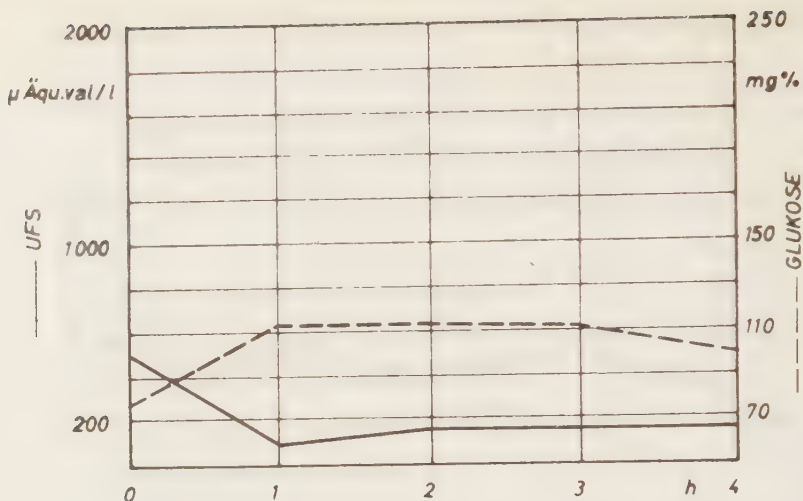


Abb.24: 20. Proband, 22 Jahre alt, gesund.

Applikation:

30 g Mischglycerid zu Versuchsbeginn,
1000 ml 5%ige Glukoselösung als Dauertropf-Infusion über 4 Stunden.

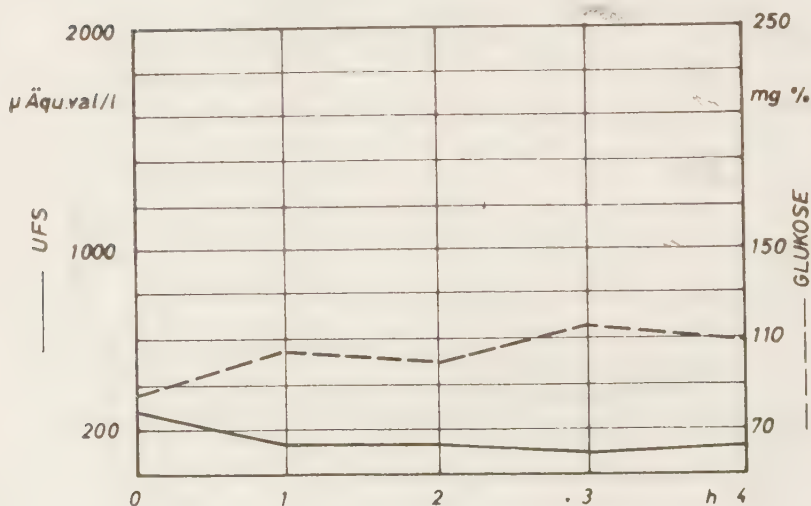


Abb.25: 21. Proband, 20 Jahre alt, gesund.

Applikation:

30 g Mischglycerid zu Versuchsbeginn,
1000 ml 5%ige Glukoselösung als Dauertropf-Infusion über 4 Stunden.

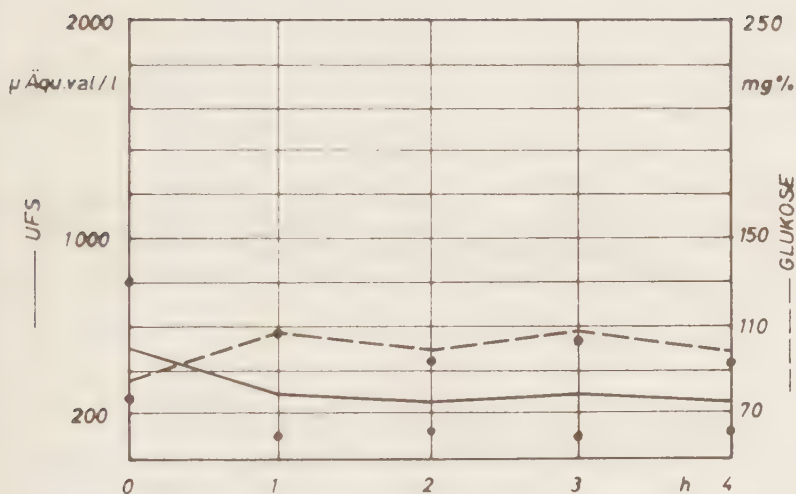


Abb.26: Mittelwertskurven der Probanden 18-21 mit Angabe der Minimal- und Maximalwerte der UFS.
Applikation:

30 g Mischglycerid zu Versuchsbeginn,
1000 ml 5%ige Glukoselösung als Dauertropf-Infusion über 4 Stunden.

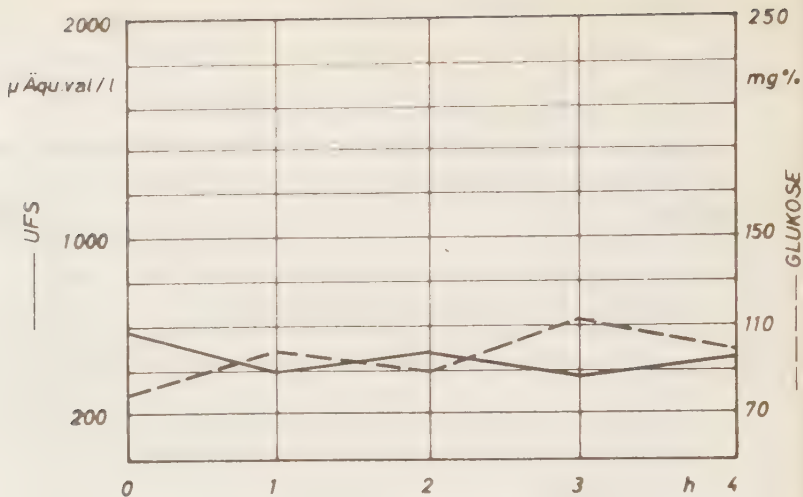


Abb.27: 22. Proband, 27 Jahre alt, gesund.

Applikation:

1000 ml 5%ige Glukoselösung als Dauertropf-Infusion über 4 Stunden.

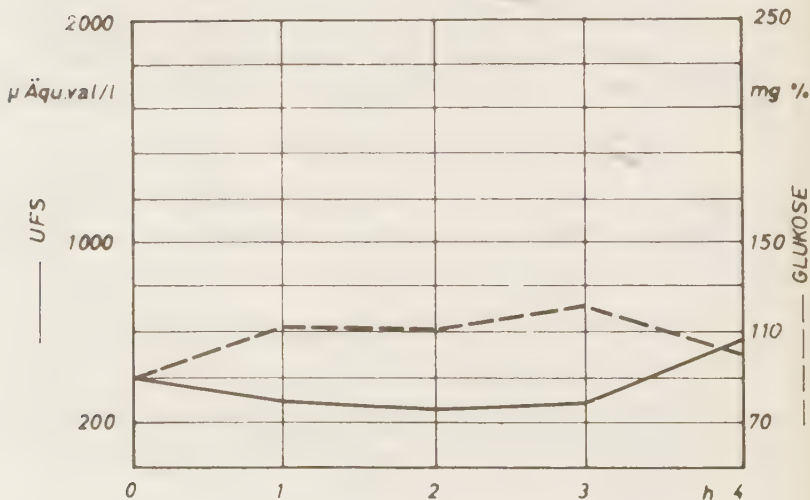


Abb.28: 23. Proband, 26 Jahre alt, gesund.

Applikation:

1000 ml 5%ige Glukoselösung als Dauertropf-Infusion über 4 Stunden.

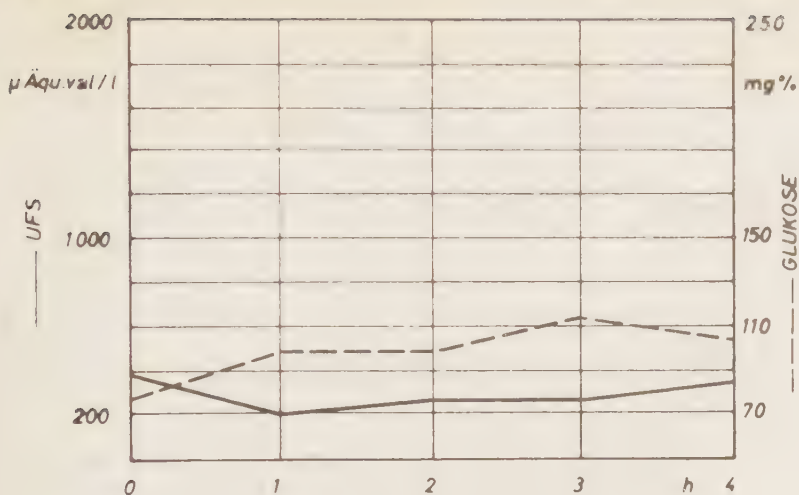


Abb.29: 24. Proband, 24 Jahre alt, gesund.
 Applikation:
 1000 ml 5%ige Glukoselösung als Dauertropf-Infusion über 4 Stunden.

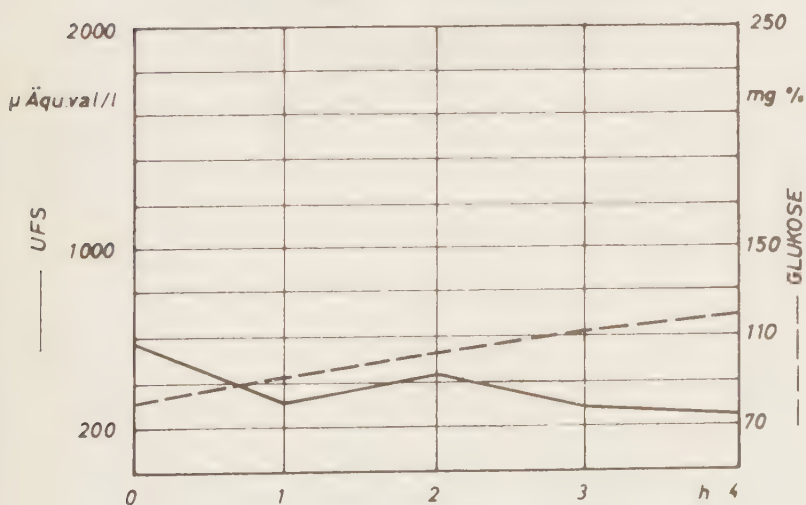


Abb.30: 25. Proband, 27 Jahre alt, gesund.
 Applikation:
 1000 ml 5%ige Glukoselösung als Dauertropf-Infusion über 4 Stunden.

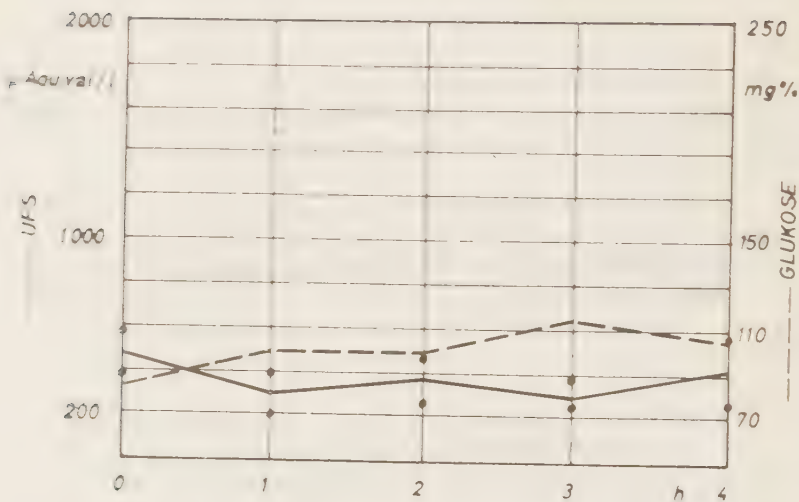


Abb. 31: Mittelwertskurven der Probanden 22-25 mit Angabe der Minimal- und Maximalwerte der UFS.

Applikation:

1000 ml 5%ige Glukoselösung als Dauertropf-Infusion über 4 Stunden.

Herrn Professor Holle danke ich für die
Überlassung des Themas und die Übernahme
des Referats.

Für die freundliche Unterstützung bei der
Arbeit bin ich Herrn Dr. Lick und Herrn
Priv.-Doz. Dr. Hart zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf .

Am 30.7.1938 wurde ich, Dieter Schnell, als erstes von 4 Kindern des Arztes Dr. med. Heinrich Schnell und seiner Frau Gerda, geb. Rolff, in Landau/Pfalz geboren.

Nach 5 Jahren Volksschule in Annweiler / Pfalz, dem Wohnort meiner Eltern, wurde ich im Herbst 1949 in das Humanistische Gymnasium Landau / Pfalz aufgenommen. Schon ein Jahr später wechselte ich die Schule der schlechten Verkehrsbedingungen zwischen Heimat - und Schulort wegen und kam in die Albertus-Magnus-Schule nach Viernheim. Wegen starker Klima - unverträglichkeit im Odenwald besuchte ich von 1951 bis 1958 das Zinzendorfgymnasium in Königsfeld / Schwarzwald. Am 12.3.58 legte ich dort die Reifeprüfung ab

Von 1958 bis 1960 studierte ich in München ein Semester Sport und drei Semester Medizin. Nach dem 2. Semester Medizin legte ich hier auch das Vorphysikum ab. Nach zwei Semestern Medizin in Erlangen bestand ich dort am 2.3.1961 das Physikum. Die klinischen Semester absolvierte ich wieder an den Universitätskliniken in München.

Am 16. Juni 1964 beendete ich mein Studium mit Ablegung des medizinischen Staatsexamens.

Von Juni bis September 1964 schrieb ich meine Doktor-Dissertation.

Von Oktober 64 bis August 65 war ich als Medizinalassistent auf der Chirurgischen Abteilung des Gemeindekrankenhauses Eitorf / Sieg tätig. Seit 15.8.1965 habe ich eine Medizinalassistentenstelle auf der inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses in Waldbröl / Oberberg. Kreis inne.

